第28回（平成23年度）

研究助成論文集

No.28 2013/3

健康医科学

公益財団法人 明治安田厚生事業団

健康医科学

第28回（平成23年度）

研究助成論文集

No.28 2013/3

公益財団法人 明治安田厚生事業団

目　　次

優　秀　賞 ―― 指定課題研究

短期間かつ短時間のサーキット運動プログラムが中高齢女性の認知機能とメンタルヘルスの改善に及ぼす効果の検証―無作為化比較対照試験を用いた検討―
野　内　　類 …… 1

指定課題研究

子どもの身体活動および座位活動がメンタルヘルスに及ぼす影響を解明するための縦断的研究
石　井　香　織　他 …… 10

妊娠安定期以降の身体活動および運動習慣が産後うつに与える影響
小　野　　玲　他 …… 20

高齢者の身体活動量向上による骨格筋細胞量向上とうつ傾向改善との関連
山　田　陽　介　他 …… 26

習慣的運動による「うつ症状」治療効果の検討
山　本　　亮　他 …… 36

一般公募研究

運動による脳の活性化のしくみ
上田(石原)奈津実　他 …… 44

環境要因が身体活動に与える影響―地理情報システムによる環境要因の測定および Health Action Process Approach を用いた行動モデルの検討―
尼　崎　光　洋　他 …… 52

レジスタンストレーニングが細胞外マトリックスに及ぼす影響
小笠原　理　紀　他 …… 65

虚弱高齢者における座位行動および身体活動のパターンからみた新たなサルコペニアの病因学的探索
金　美芝　他 …… 73

加齢に伴う骨格筋量・筋力低下におけるグルココルチコイドシグナルの意義の究明
清水宣明　他 …… 83

レジスタンストレーニングによる筋肥大反応は卵胞期と黄体期で違うのか
須永美歌子　他 …… 92

IT 端末を用いた身体活動量測定システムによる交通行動と身体活動分析
難波秀行 …… 101

中高齢肥満男性における生活習慣の改善が血中 PTX3 濃度に与える影響
膳法(宮木)亜沙子　他 …… 111

加齢にともなう筋力低下の神経的要因を評価する新たな試み
渡邊航平　他 …… 121

第 28 回健康医科学研究助成論文集
平成 23 年度 *pp*.1〜9（2013.3）

〔優　秀　賞〕

短期間かつ短時間のサーキット運動プログラムが中高齢女性の認知機能とメンタルヘルスの改善に及ぼす効果の検証
―無作為化比較対照試験を用いた検討―

野　内　　類*

THE EFFECT OF SHORT-TERM EXERCISE PROGRAM ON COGNITIVE FUNCTIONS AND MENTAL HEALTH AMONG MIDDLE AGED AND OLDER WOMEN: RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS

Rui Nouchi

SUMMARY

Objective: Results of previous studies have shown that exercise training can improve cognitive functions in the healthy people. Some studies have demonstrated that long-term circuit exercise training can facilitate memory function improvement better than either aerobic or strength exercise training alone. Nevertheless, it remains unclear whether short-term circuit exercise training can improve diverse cognitive functions and mental health in the healthy middle aged and older people or not. We investigate the effects of 4 weeks of short-term exercise training on various cognitive functions and mental health.

Methods: A double-blinded intervention with two parallel groups（exercise training, control）is used. Through an advertisement in a local newspaper, 60 healthy older adults（age range: 52 to 69 years old）were recruited. Participants in the combination exercise training group must participate in the short-term circuit exercise training three days per week during the four weeks. We assessed cognitive functions and mental health before and after the intervention.

Results: Our results showed that the short-term exercise training improved executive functions, episodic memory, attention, processing speed. However, the training could not improve mental health.

Conclusion: This report is the first of a study that demonstrated beneficial effects of short-term exercise training on diverse cognitive functions. The brain plasticity after the circuit training may affect improvement of cognitive functions. Further studies should need to investigate the brain plasticity by circuit training using neuroimaging methods（fMRI or MEG）. Our study provided sufficient evidence of short-term combination exercise's effectiveness.

Key words: short-term exercise, cognitive function, mental health.

緒　　言

私たちの認知機能は、10 代や 20 代をピークに加齢とともに低下していく。例えば、私たちは加齢とともに記憶、注意、実行機能や処理速度など多くの認知機能が低下する[22,23,31]。この認知機能の低下は、車の運転や薬の服用や友人とのコミュニケーションなどを困難にすることが知られている[3,20]。

これまでの先行研究は、身体的な運動トレーニングが中高年期の認知機能を向上させることを報告している[1,5,12,26,27]。身体的な運動トレーニング

* 東北大学加齢医学研究所　Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University, Sendai, Japan.

は、有酸素運動トレーニングと筋力運動トレーニングの2つに分けることができる。有酸素運動トレーニングは、ウォーキングやランニングやスイミングなどの運動を体系的に行うトレーニングである。筋力運動トレーニングは、骨格筋の持久力の維持向上や筋力の増加を目的としたトレーニングである。筋力運動トレーニングは、自身の体重あるいはバーベルなどを用いたウェイトトレーニングや筋力トレーニングマシーンを使うものが主流である。

有酸素運動トレーニングや筋力運動トレーニングが認知機能に及ぼす効果を無作為化比較対照試験（randomized controlled trials; RCT）を用いて調べた研究は、いずれかのトレーニングを行うと記憶機能が向上することを報告している[4,10,21]。従来の研究は有酸素運動トレーニングと筋力運動トレーニングを別々に行っていたが、有酸素運動トレーニングと筋力運動トレーニングを組み合わせたサーキット運動トレーニングがより効果があることが最近明らかになってきた[6,15,30]。Williams[30]は、42 週間のサーキット運動トレーニングが健康な中高年の認知機能を向上させるかどうかを検討した。その結果、サーキット運動トレーニングを行った群は、処理速度と記憶機能が向上したことを報告している。また、別の研究では、アルツハイマー型の認知症患者を対象に、24 週間のサーキット運動トレーニングを行った群は、アルツハイマー型の認知症の症状を評価する ADAS（Alzheimer disease assessment scale）の得点と記憶の成績が有意に向上したことを報告している[15]。更に、運動トレーニングの効果に対してメタ分析を行った研究は、有酸素運動トレーニングだけを実施するよりもサーキット運動トレーニングを行ったほうが認知機能に対する効果が大きいことを指摘している[6]。これらの結果を踏まえると、サーキット運動トレーニングは、認知機能の向上に最も効果的なトレーニングの 1 つであると考えることができる。

サーキット運動トレーニングを用いた先行研究は、長期的なサーキット運動トレーニング（24 週間以上）が、中高年者の記憶機能を向上させることを報告しているが、未だ不明な点がある。第 1 に、短期間のサーキット運動トレーニングが中高年者の認知機能を向上させるかどうかは検討されていない。第 2 に、サーキット運動トレーニングが記憶機能だけでなく、そのほかの認知機能を向上させるかどうかは不明である。第 3 に、先行研究の多くは、サーキット運動トレーニングが参加者の精神的健康に及ぼす影響について検討していない。サーキット運動トレーニングの効果を考えるうえで、参加者の労力やコストの削減などを検討することは、非常に重要な点である。

そこで、本研究は、短期間（4 週間）のサーキット運動プログラムが、中高齢女性の認知機能（実行機能・記憶・処理速度・注意など）とメンタルヘルス（精神的健康や生活の質）の向上に及ぼす効果を無作為化比較対照試験を用いて検討することを目的とする。本研究で、中高年期の女性のみを対象とした理由は、大きく 2 つある。1 つは、中高年期の女性は、エストロゲンの欠乏により、認知機能や精神的健康の低下が報告されているからである[24]。そして、エストロゲンの欠乏による認知機能の低下や精神的健康の低下を予防したり改善する方法として、運動トレーニングに注目が集まっているからである[14]。2 つ目は、これまでの先行研究の多くが男性を対象としていたため、女性を対象とした研究が少ない点である[5]。また、女性を対象とした研究は少ないが、運動トレーニングの効果のメタ分析を行った研究は、女性のほうが運動トレーニングの効果が得られやすいことを報告している[6]。上記の理由から、本研究では、中高齢女性のみを研究対象とした。

研 究 方 法

A．参加者

健康な中高齢女性 60 人（年齢幅：52〜69 歳）が実験に参加した。参加者は、地域タウン誌の広告を用いて公募した。研究参加に先立ち、電話面接を行い、精神疾患などの既往歴がないこと、高血圧ではないことなどを確認した。また、サーキット運動プログラム群の場合には、週 3 回程度の運動に参加可能かも合わせて聞いた。研究内容の説明会を実施し、JART（Japanese adult reading test）[17]を用いて認知症などの疑いがないかを確認した。

参加者は、研究内容をよく理解したうえで研究に参加した。また、参加者からは書面で、同意を得た。参加者の年齢などの特徴を表 1 にまとめた。本研究の研究計画は、東北大学医学部の倫理委員会により審査・承認を受けた（承認番号：2011-58）。

B．研究デザイン

ダブルマスク・パラレル比較無作為化比較対照試験を用いた。参加者と認知機能検査実施者は、実験の目的を知らなかった。参加者は、サーキット運動プログラム群（30人）と無介入群（30人）にランダムに割り振った。4 週間の介入期間の前と後の 2 回、認知機能とメンタルヘルスを測定した。

C．介入方法

1．サーキット運動プログラム群

サーキット運動プログラムは、週に 3 回程度、集団で行った。油圧式マシーンでの運動時間は 30 秒間とし、油圧式マシーンを使用することで、上半身から下半身まで満遍なくトレーニングした（筋力運動トレーニング）。油圧式マシーンでのトレーニングの合間に 30 秒間足踏みを行った（有酸素運動トレーニング）。サーキット運動プログラム全体の時間は、約 30 分であった。経験豊富なトレーナの指導・監督のもとに実施することで、サーキット運動トレーニング中の事故のリスクに関しても、最善の注意を払った。本研究実施中の怪我などの事故はなかった。

2．無介入群

無介入群は、普段どおり生活をするように求めた。ただし、本研究参加中は、別の研究プロジェクトや運動プログラムには参加しないよう依頼した。

D．認知機能指標

サーキット運動プログラムが認知機能に及ぼす影響を調べるために、さまざまな認知機能検査を用いた。本研究では、実行機能（ストループ検査）、記憶（数唱・物語記憶）、注意（digit cancellation task; D-CAT）、処理速度（符号・記号）を調べた。

1．ストループ検査

ストループ検査とは[9]、インクの色と文字の意味が一致しない色つきの文字を見て、その文字が意味する色を色バッチの中から選択する逆ストループ課題（図 1 の上の課題）とインクの色と文字の意味が一致しない色つきの文字を見て、そのインクの色が表す文字を選び、印をつけるストループ課題（図 1 の下の課題）の 2 つを用いた。両課題とも 1 分間にできるだけ多く正確に回答することが求められた。解析に使用したのは、両課題とも正答数である。

2．数唱

数唱は[29]、検査者が読み上げる数字（例えば，4 - 6 - 1）を順番に覚えて、回答する課題であった。読み上げる数字の桁数は、徐々に増えていった（2 桁から 8 桁）。解析に使用したのは、正答数である。

3．物語記憶

物語記憶は[28]、検査者が読み上げる 24 の文節からなる物語を再生する課題である。採点マニュアルに従い、正答した文節の数を解析の対象とした。

4．D-CAT

D-CAT は[11]、1 分間でランダムに並んだ数字（1 ～ 9）のなかから、指定された数字（例えば，7）を消す課題である。解析の対象は、正しく消すことのできた数字の数（正回答数）を用いた（図 2）。

表 1．参加者の特徴
Table 1. Characteristics of participants.

	Intervention group		Control group		*p*-value
	Mean	SD	Mean	SD	
Age（year）	59.96	（5.65）	59.81	（5.49）	0.92
JART（score）	20.36	（3.80）	21.16	（5.06）	0.31
Education（year）	12.55	（2.78）	12.87	（2.47）	0.57

JART is Japanese adult reading test which evaluates the cognitive status.

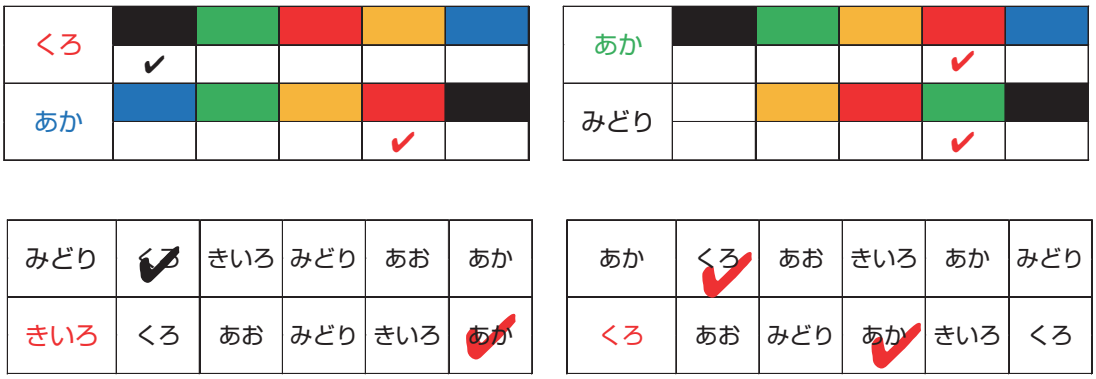

図 1．ストループ検査の例

Fig.1. Examples of stroop tests.

The upper figure is the example of the reverse stroop test（ST）and the bottom figure is the example of the ST. In the reverse ST, in the leftmost of six columns, a word naming a color is printed in another color（e.g., 'black' is printed in red letters）; each of the other five columns is filled with five different colors from which participants must check the column whose color matches the written word in the leftmost column. In the ST, in the leftmost of six columns, a word naming a color is printed in another color（e.g., 'green' is printed in black letters）and the other five columns contain words naming colors. Participants must check the column containing the word naming the color of the word in the leftmost column. In each task, participants are instructed to complete as many of these exercises as possible in 1 min.

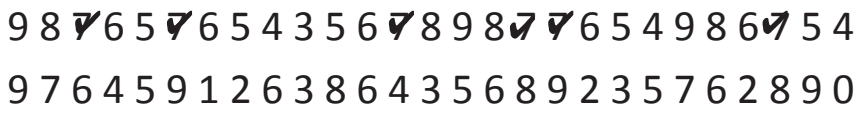

図 2．Digit cancellation task（D-CAT）の例

Fig.2. The examples of digit cancellation task（D-CAT）.

Participants are instructed to search for the target number（e.g 7）that had been specified to them and to delete each one with a slash mark as quickly and as accurately as possible until the experimenter sends a stop signal.

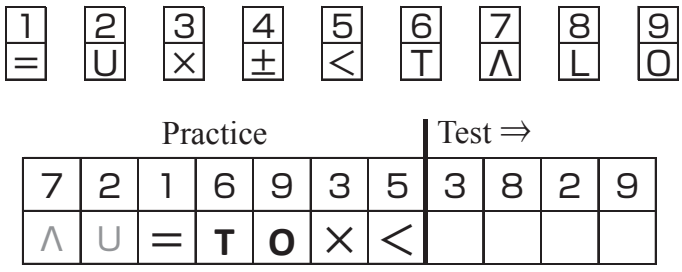

図 3．符号の例

Fig.3. The examples of digit symbol coding.

Participants are shown a series of symbols that are paired with numbers. Using a key within a 2 minutes time limit, participants draw each symbol under its corresponding number.

図 4．記号の例

Fig.4. The examples of symbol search.

Participants visually scan two groups of symbols（a target group and a search group）and report whether either of the target symbols matches any symbol in the search group. Participants respond to as many items as possible within 2 minutes time limit.

5．符号

符号は[29]、数字に対応した記号を2分間にできるだけ多く記入する課題である（図3）。例えば、1という数字を±というような記号に書き換える課題である。解析の対象は、正答数である。

6．記号

記号は[29]、2分間で指定された記号が刺激グループのなかにあるかどうかできるだけ多くを判断する課題である（図4）。正答数を解析の対象とした。

E．メンタルヘルス指標

サーキット運動トレーニングがメンタルヘルスに及ぼす効果を調べるために、生活の質（QOL-26）や精神的健康度（GHQ-12）を質問紙を用いて測定した。

1．QOL-26

生活の質は、主観的な評価に重点をおいた日本語版QOL（quality of life）-26を使用した[25]。日本語版QOL-26は、基本調査票（WHOQOL-100）が臨床場面で用いるには質問項目が多すぎるという判断のもとに、開発されたものである。本尺度は、「身体的領域」、「心理的領域」、「社会的関係」、「環境」の4領域からなり、各領域は3～8項目の下位項目よりなる。これに、「全般的な生活の質」を問う2項目を含めて、合計26項目の質問紙である。これらの26項目の質問について、「過去2週間にどのように感じたか（どのくらい満足したか，またはどのくらいの頻度で経験したか）」を5段階評定で回答を求めた。高得点ほど、より良いQOLであることを意味する。本研究では、全般的なQOLに関心があるため、26項目の質問の平均値を解析の対象とした。

2．GHQ-12

中川・大坊[18]が邦訳した60項目からなるGHQ（general health questionnaire）を、Iwata et al.[13]が更に12項目に短縮したGHQ-12を用いた。GHQ-12は、新納[19]などによって、日本での妥当性、信頼性が確認されている。同尺度は、12項目で構成され、抑うつ・不安（6項目,“いつもより気が重くて，憂うつになることは”など）と活動障害（6項目,“いつもより容易に物事を決めることが”など）の2因子で構成されている。各項目について4段階評定で回答を求めた。回答文はそれぞれ質問文に続く形で記述されている。得点が高いほど精神的健康に問題があるとされる。本研究では、全般的な精神的健康度に関心があるため、12項目の平均値を解析の対象とした。

F．解析方法

すべての認知機能検査とメンタルヘルス指標の得点に対して、介入後の得点から介入前の得点を引いた変化量を算出した。それぞれのサーキット運動プログラム群と無介入群の変化量を対応のない*t*検定を用いて比較を行った。認知機能検査間とメンタルヘルス指標の検査間の*p*値の補正を行うために、それぞれFDR（false discovery rate）[2]を用いて多重比較の補正を行った。最終的な有意水準は、5％に設定した。

結　　果

A．介入による認知機能の向上

サーキット運動プログラム群と無介入群の介入前後の認知機能検査の成績を表2にまとめた。介入前から群間に差があるかどうかを調べるために、両群の介入前の認知機能検査の成績を*t*検定で比較したところ、すべての認知機能検査の成績で有意な差はみられなかった。すべての認知機能検査の得点に対して、介入後の得点から介入前の得点を引いた変化量を算出した（表3）。

1．ストループ検査の結果

サーキット運動プログラム群と無介入群の逆ストループ検査の変化量とストループ検査の変化量に対して、それぞれ*t*検定を行った。その結果、両群の逆ストループ検査の変化量（$t(58) = 2.03$, *adjusted* $p = 0.02$）とストループ検査の変化量（$t(58) = 3.57$, *adjusted* $p = 0.01$）の差は有意であった。

2．物語記憶の結果

サーキット運動プログラム群と無介入群の物語記憶の変化量に対して、それぞれ*t*検定を行った。その結果、両群の物語記憶の変化量の差は有意であった（$t(58) = 2.16$, *adjusted* $p = 0.01$）。

3．数唱の結果

サーキット運動プログラム群と無介入群の数唱の変化量に対して、それぞれ*t*検定を行った。その結果、両群の数唱の変化量の差は有意ではな

表 2．介入期間前後の認知機能検査の得点
Table 2. Scores of cognitive functions in pre and post intervention periods.

		Intervention group		Control group		*p*-value
		Mean	SD	Mean	SD	
rST	Pre	46.61	(9.51)	46.84	(9.89)	0.93
	Post	51.43	(7.99)	49.41	(10.16)	
ST	Pre	31.54	(5.71)	30.50	(7.56)	0.56
	Post	36.32	(4.10)	32.56	(8.02)	
Story memory	Pre	8.82	(4.10)	8.22	(4.10)	0.57
	Post	12.71	(3.90)	10.81	(4.29)	
Digit span	Pre	8.32	(2.29)	7.59	(2.14)	0.21
	Post	8.86	(2.45)	8.34	(1.89)	
D-CAT	Pre	28.29	(6.11)	27.25	(6.84)	0.54
	Post	30.61	(5.95)	27.97	(6.91)	
Digit symbol coding	Pre	69.50	(14.52)	71.84	(15.43)	0.55
	Post	77.39	(15.27)	74.72	(14.56)	
Symbol search	Pre	35.14	(5.80)	35.28	(7.59)	0.94
	Post	39.14	(5.75)	36.13	(7.80)	

rST is reverse stroop test and ST is stroop test. D-CAT is digit cancellation task. We conducted *t* test to evaluate the differences of cognitive function in pre between intervention and control groups. There are no significant differences of cognitive functions in pre period.

表 3．群ごとの認知機能検査の得点の変化量
Table 3. Change scores of cognitive functions.

	Intervention group		Control group		*p*-value
	Mean	SD	Mean	SD	
rST	4.82	(4.02)	2.56	(4.51)	0.02
ST	5.18	(2.94)	2.25	(3.36)	0.01
Story memory	3.89	(2.36)	2.59	(2.28)	0.01
Digit span	0.54	(1.69)	0.75	(1.50)	0.17
D-CAT	2.32	(2.68)	0.72	(2.61)	0.01
Digit symbol coding	7.89	(5.55)	2.88	(5.30)	0.01
Symbol search	4.00	(3.59)	0.84	(3.55)	0.01

rST is reverse stroop test and ST is stroop test. D-CAT is digit cancellation task. We calculate the change score（post-training score minus pre-training score）in all cognitive function measures. We conducted *t* test for change scores in each cognitive function. *p* values were adjusted using false discovery rate method.

かった（t (58) = 0.52, *adjusted* p = 0.17）。

4．D-CAT の結果

サーキット運動プログラム群と無介入群の D-CAT の変化量に対して、それぞれ *t* 検定を行った。その結果、両群の D-CAT の変化量の差は有意であった（t (58) = 2.34, *adjusted* p = 0.01）。

5．符号の結果

サーキット運動プログラム群と無介入群の符号の変化量に対して、それぞれ *t* 検定を行った。その結果、両群の符号の変化量の差は有意であった（t (58) = 3.58, *adjusted* p = 0.01）。

6．記号の結果

サーキット運動プログラム群と無介入群の記号の変化量に対して、それぞれ *t* 検定を行った。その結果、両群の記号の変化量の差は有意であった（t (58) = 3.41, *adjusted* p = 0.01）。

B．介入によるメンタルヘルスの向上

サーキット運動プログラム群と無介入群の介入前後のメンタルヘルスの成績を表 4 にまとめた。介入前から群間に差があるかどうかを調べるため

表４．介入期間前後のメンタルヘルス指標の得点
Table 4.　Scores of mental health in pre and post intervention periods.

		QOL-26		GHQ-12	
		Pre	Post	Pre	Post
Intervention group	Mean	3.86	4.14	2.89	1.93
	SD	（0.85）	（0.89）	（1.75）	（1.30）
Control group	Mean	4.06	4.13	3.09	1.78
	SD	（0.76）	（0.83）	（1.82）	（1.29）
p-value		0.33		0.67	

QOL-26 is quality of life-26 and GHQ-12 is general health questionnaire-12. We conducted *t* test to evaluate the differences of mental health in pre between intervention and control groups. There are no significant differences of mental health in pre period.

表５．群ごとのメンタルヘルスの得点の変化量
Table 5.　Change scores of mental health.

		QOL-26	GHQ-12
Intervention group	Mean	0.29	−0.96
	SD	（1.05）	（1.60）
Control group	Mean	0.06	−1.31
	SD	（0.84）	（1.67）
p-value		0.93	0.84

QOL-26 is quality of life-26 and GHQ-12 is general health questionnaire-12. We calculate the change score（post-training score minus pre-training score）in all mental health measures. We conducted *t* test for change scores in each mental health. *p* values were adjusted using false discovery rate method.

に、両群の介入前のメンタルヘルス指標の得点を *t* 検定で比較したところ、すべてのメンタルヘルス指標で有意な差はみられなかった。すべてのメンタルヘルス指標の得点に対して、介入後の得点から介入前の得点を引いた変化量を算出した（表５）。

１．QOL-26 の結果

サーキット運動プログラム群と無介入群の QOL-26 の変化量に対して、それぞれ *t* 検定を行った。その結果、両群の QOL-26 の変化量の差は有意ではなかった（$t\,(58) = 0.36$, *adjusted* $p = 0.93$）。

２．GHQ-12 の結果

サーキット運動プログラム群と無介入群の GHQ-12 の変化量に対して、それぞれ *t* 検定を行った。その結果、両群の GHQ-12 の変化量の差は有意ではなかった（$t\,(58) = 0.42$, *adjusted* $p = 0.84$）。

考　　察

本研究は、中高齢の女性を対象に 4 週間のサーキット運動トレーニングが認知機能とメンタルヘルスに及ぼす影響を検討した。本研究では、認知機能の指標として実行機能（ストループ検査）、記憶（数唱・物語記憶）、注意（D-CAT）、処理速度（符号・記号）を用いた。メンタルヘルスの指標として、精神的健康度（GHQ-12）と生活の質（QOL-26）を用いた。

本研究における重要な結果は、４週間という短期間のサーキット運動トレーニングが、実行機能（ストループ検査）とエピソード記憶（物語記憶）と注意（D-CAT）と処理速度（符号と記号）を向上させたという点である。特に本研究は、サーキット運動トレーニングが記憶機能以外の認知機能を向上させることを初めて明らかにしたという点でも重要な意味をもつ。実行機能や処理速度や記憶は、加齢とともに低下しやすい認知機能であり、日常生活を行ううえで必要な認知機能である[3,20,22,23,31]。更には、認知症の診断においてもそれらの機能の低下は、重要な役割を担っている。そのため、４週間のサーキット運動トレーニングで、認知機能が向上した研究は、社会的に大きな

インパクトがあると考えられる。

本研究のサーキット運動トレーニングがさまざまな認知機能を向上させたメカニズムは、不明な点が多い。しかしながら、サーキット運動トレーニングによる認知機能の改善には、運動による脳の可塑性の促進が影響していると考えられる[7)]。有酸素運動トレーニングや筋力運動トレーニングは、脳形態や脳の賦活に影響を及ぼすことが知られている。例えば、有酸素運動トレーニングを行うと海馬の灰白質の容量が増加することが報告されている[8)]。更には、筋力運動トレーニングを行うと前帯状回や島や眼窩前頭皮質などの賦活が高まることが報告されている[16)]。有酸素運動トレーニングにより変化する海馬は記憶機能に関係しており、筋力運動トレーニングにより変化する前帯状回や眼窩前頭皮質は、実行機能や注意や処理速度に関係する脳部位である。本研究で用いたサーキット運動トレーニングは、有酸素運動トレーニングと筋力運動トレーニングを組み合わせたものである。そのため、本サーキット運動トレーニングを実施することで、記憶に関連する海馬と実行機能や注意や処理速度に関連する前帯状回や眼窩前頭皮質の脳の可塑性が促進され、その結果、記憶と実行機能と注意と処理速度が向上したと考えられる。この仮説を検証するためには、今後、MRI 等の脳イメージング手法を用いて、サーキット運動トレーニングと脳の可塑性に関する研究を行う必要がある。

本研究では、4 週間のサーキット運動トレーニングは、精神的健康と QOL を向上させる効果が得られなかった。サーキット運動トレーニングの効果がメンタルヘルス指標で得られなかったのには、いくつかの可能性が考えられる。1 つは、天井効果の可能性である。本研究の参加者は、健常な女性のみを対象にしており、メンタルヘルス指標が研究開始時から高い水準にあり、向上する余地がなかった可能性がある。2 つ目は、メンタルヘルスの測定方法の問題である。本研究では、アンケートを用いた主観的な方法でしかメンタルヘルスを評価していなかった。今後は、コルチゾール濃度など生理的な手法を用いて、より客観的な方法でメンタルヘルスを評価する必要がある。つまり、サーキット運動トレーニングがメンタルヘルスに及ぼす効果を調べるためには、健常者だけでなくより広い層の参加者を対象にし、さまざまな方法を用いてメンタルヘルスを測定する必要がある。

総　　括

本研究は、健康な中高齢女性を対象に 4 週間のサーキット運動トレーニングが認知機能とメンタルヘルスに及ぼす影響を調べた。その結果、4 週間という短期間のサーキット運動トレーニングであっても、実行機能とエピソード記憶と注意と処理速度を向上させることが明らかになった。本研究には、健康な中高齢女性のみしか対象としていない点等いくつかの限界がある。今後は、さまざまな参加者を対象に研究を行い、サーキット運動トレーニングの効果の一般可能性を検討する必要がある。また、fMRI などを用いて、サーキット運動トレーニングが認知機能を向上させるメカニズムについてより詳細に検討する必要がある。

参 考 文 献

1）Angevaren M, Aufdemkampe G, Verhaar HJ, Aleman A, Vanhees L（2008）: Physical activity and enhanced fitness to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment. Cochrane Database Syst Rev, CD005381.

2）Benjamini Y, Hochberg Y（1995）: Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. J R Stat Soc Series B Stat Methodol, **57**, 289-300.

3）Cahn-Weiner DA, Malloy PF, Boyle PA, Marran M, Salloway S（2000）: Prediction of functional status from neuropsychological tests in community-dwelling elderly individuals. Clin Neuropsychol, **14**, 187-195.

4）Cassilhas RC, Viana VA, Grassmann V, Santos RT, Santos RF, Tufik S, Mello MT（2007）: The impact of resistance exercise on the cognitive function of the elderly. Med Sci Sports Exerc, **39**, 1401-1407.

5）Chang YK, Pan CY, Chen FT, Tsai CL, Huang CC（2011）: Effect of resistance exercise training on cognitive function in healthy older adults: a review. J Aging Phys Act, **20**, 497-517.

6）Colcombe S, Kramer AF（2003）: Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study. Psychol Sci, **14**, 125-130.

7）Cotman CW, Berchtold, NC（2002）: Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. Trends Neurosci, **25**, 295-301.
8）Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, Basak C, Szabo A, Chaddock L, Kim JS, Heo S, Alves H, White SM, Wojcicki TR, Mailey E, Vieira VJ, Martin SA, Pence BD, Woods JA, McAuley E, Kramer AF（2011）: Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. Proc Natl Acad Sci USA, **108**, 3017-3022.
9）箱田裕司，佐々木めぐみ（1990）: 集団用ストループ・逆ストループテスト―反応様式，順序，練習の効果―．教育心理学研究，**38**，389-394.
10）Hassmen P, Koivula N（1997）: Mood, physical working capacity and cognitive performance in the elderly as related to physical activity. Aging（Milano）, **9**, 136-142.
11）八田武志，伊藤保弘，吉崎一人（2001）: D-CAT（注意機能スクリーニング検査）使用手引き．ユニオンプレス.
12）Hogan M（2005）: Physical and cognitive activity and exercise for older adults: a review. Int J Aging Hum Dev, **60**, 95-126.
13）Iwata N, Okuyama Y, Kawakami Y, Saito, K（1988）: The twelve General Health Questionnaire among Japanese workers. Environmental Science, Hokkaido University, **11**, 1-10.
14）Kraemer RR, Heleniak RJ, Tryniecki JL, Kraemer GR, Okazaki NJ, Castracane VD（1995）: Follicular and luteal phase hormonal responses to low-volume resistive exercise. Med Sci Sports Exerc, **27**, 809-817.
15）Lautenschlager NT, Cox KL, Flicker L, Foster JK, van Bockxmeer FM, Xiao J, Greenop KR, Almeida OP（2008）: Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: a randomized trial. JAMA, **300**, 1027-1037.
16）Liu-Ambrose T, Nagamatsu LS, Voss MW, Khan KM, Handy TC（2012）: Resistance training and functional plasticity of the aging brain: a 12-month randomized controlled trial. Neurobiol Aging, **33**, 1690-1698.
17）Matsuoka K, Uno M, Kasai K, Koyama K, Kim Y（2006）: Estimation of premorbid IQ in individuals with Alzheimer's disease using Japanese ideographic script（Kanji）compound words: Japanese version of National Adult Reading Test. Psychiatry Clin Neurosci, **60**, 332-339.
18）中川泰彬，大坊郁夫（1985）: 精神健康調査票手引．日本文化科学社，東京.
19）新納美美，森　俊夫（2001）: 企業労働者への調査に基づいた日本版 GHQ 精神健康調査票 12 項目版（GHQ-12）の信頼性と妥当性の検討．精神医学，**43**，431-436.
20）Owsley C, McGwin G Jr（2004）: Association between visual attention and mobility in older adults. J Am Geriatr Soc, **52**, 1901-1906.
21）Perrig-Chiello P, Perrig WJ, Ehrsam R, Staehelin HB, Krings F（1998）: The effects of resistance training on well-being and memory in elderly volunteers. Age Ageing, **27**, 469-475.
22）Royall DR, Palmer R, Chiodo LK, Polk MJ（2004）: Declining executive control in normal aging predicts change in functional status: the Freedom House Study. J Am Geriatr Soc, **52**, 346-352.
23）Salthouse TA（2003）: Memory aging from 18 to 80. Alzheimer Dis Assoc Disord, **17**, 162-167.
24）Sherwin BB（2003）: Estrogen and cognitive functioning in women. Endocr Rev, **24**, 133-151.
25）田崎美弥子，中根允文（2001）: WHO/QOL（クオリティ・オブ・ライフ）26: 手引．金子書房，東京.
26）Valenzuela M, Sachdev P（2009）: Can cognitive exercise prevent the onset of dementia? Systematic review of randomized clinical trials with longitudinal follow-up. Am J Geriatr Psychiatry, **17**, 179-187.
27）van Uffelen JG, Chin APMJ, Hopman-Rock M, van Mechelen W（2008）: The effects of exercise on cognition in older adults with and without cognitive decline: a systematic review. Clin J Sport Med, **18**, 486-500.
28）Wechsler DA（1987）: Wechsler Memory Scale Revised. The Psychological Corporation, San Antonio, TX.
29）Wechsler DA（1997）: Wechsler Adult Intelligence Scale III. The Psychological Corporation, San Antonio, TX.
30）Williams P, Lord SR（1997）: Effects of group exercise on cognitive functioning and mood in older women. Aust N Z J Public Health, **21**, 45-52.
31）Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB（2007）: Impairment of memory and attention in the elderly. Neurosci Behav Physiol, **37**, 203-208.

第 28 回健康医科学研究助成論文集
平成 23 年度 *pp*.10～19（2013.3）

子どもの身体活動および座位活動がメンタルヘルスに及ぼす影響を解明するための縦断的研究

石 井 香 織* 柴 田 愛* 足 立 稔**
岡 浩一朗*

PHYSICAL ACTIVITY, SEDENTARY BEHAVIOR AND MENTAL HEALTH IN CHILDREN: A LONGITUDINAL STUDY

Kaori Ishii, Ai Shibata, Minoru Adachi, and Koichiro Oka

SUMMARY

Background: Mental illness has a high global incidence among children. Physical activity has shown to be inversely associated with children's mental health; however, this longitudinal association has not yet been studied in Japan.

Purpose: The purpose of the present study was to examine the association between physical activity and mental health change in 2-year longitudinal cohort data of Japanese school children.

Methods: A total of 292 children aged 6-12 years in Japan completed the 2-year follow-up mail-based survey. Socio-demographic data（gender and age）, physical activity, sedentary behavior, and mental health were estimated, via a self-reported questionnaire at baseline and follow-up. Each child reported total hours of physical activity per week at outside the school after hours and at home, as well as days of engaged physical activity at least 60 min per day in a usual week. Total time spent in sedentary behavior was calculated separately by weekday and weekend. Mental health was measured using the scale components of self-efficacy, anxious tendency, and behavior. The present study categorized respondents into "maintain or improve" or "degenerate" about the mental health. The odds of "maintain or improve" on each mental health by baseline physical activity, mental health, age, and change in physical activity and sedentary behavior at follow-up were calculated.

Results: Overall, 68.4%, 71.2%, 66.7% of the study population were maintained or improved of self-efficacy, anxious tendency, and behavior, respectively. Both genders, having good mental health score was significantly associated with maintained or improved mental health in all components. Among boys, increased physical activity at outside the school after hours was significantly negatively associated with maintained or improved self-efficacy. Meanwhile, among girls, increased physical activity at outside the school after hours was significantly associated with maintained or improved self-efficacy, and increased sedentary time in weekday and spending long sedentary time in weekend were significantly associated with maintained or improved behavior.

Conclusion: The present study is one of the first studies to report on the longitudinal associations between physical activity, sedentary behavior, and mental health among the Japanese child population. The present results would help in developing interventions to promote mental health by targeting important determinants of physical activity, especially among girls.

Key words: physical activity, sedentary behavior, mental health, school-based, predictive factor.

* 早稲田大学スポーツ科学学術院 Faculty of Sport Sciences, Waseda University, Saitama, Japan.
** 岡山大学大学院教育学研究科 Graduate School of Education, Okayama University, Okayama, Japan.

緒　　言

近年、成人だけでなく子どもにおいてもメンタルヘルスに関する諸問題が世界的に報告されている[29]。学校現場においては、いじめや不登校、うつなどの問題を抱えている児童・生徒の増加に伴い、その対応が重要課題となっている[18]。また、2004 年度の学校医への調査[30] によると、メンタルヘルスに関する問題で支援した子どもがいた学校の割合は、小学校で 13.3％、中学校では 11.8％、高等学校では 15.5％ にものぼることが示されていることからも、メンタルヘルスの問題への対策および予防は喫緊の課題である。更に、学校保健安全法[16] が改正され、心の健康が追記されたことからも、その重大さがうかがえる。

これまで、子どものメンタルヘルスに影響を与える要因として身体活動の重要性が指摘され、身体活動とメンタルヘルスの関係を検討した研究成果が報告されてきた[3]。諸外国においては、身体活動の実施はメンタルヘルスの良好さとの関係が、横断的な検討によって確認されている[4,19]。更に、横断的な検討のみならず、身体活動の実施はメンタルヘルスに好影響を与えることが縦断的な検討によっても明らかにされている[21]。しかし、身体活動とメンタルヘルスの間にはこのような一定の関連があることは示されているが、その研究数が少ないことが問題点として指摘されている[3]。諸外国と同様、我が国の子どもを対象とした身体活動の状況とメンタルヘルスの関係を検討した研究は少なく、更にその関係を縦断的に検討した研究は見当たらない。

また、近年はテレビ視聴時間やゲームなどを行っている際の座位活動が、子どもの QOL の低さ[8,9,13,20,23] や問題行動[7,13]、うつ[22] などと関連していることが報告されている。更に、座位活動とメンタルヘルスの関係は、身体活動とメンタルヘルスとの関係とは独立し影響を与えていることが報告されている。例えば、メンタルヘルスに関連するテレビ視聴時間と身体活動時間を検討した先行研究[8] では、テレビ視聴時間はメンタルヘルスに負の関連が認められたが、身体活動は関連が認められなかったことが報告されている。しかし、諸外国においても座位行動とメンタルヘルスの関連を検討した研究はわずかしかなく、縦断的に検討した研究は更に少ない[17,20] 状況であり、身体活動だけでなく座位行動とメンタルヘルスに関するエビデンスも不足しているのが現状である。そのため、我が国においても、身体活動および座位活動がメンタルヘルスに与える影響を縦断的に検討する必要があると考えられる。

更に、人々の健康問題に影響を与える身体活動を推進するために、どのような種類の活動を、どの程度行うかという観点で検討を行うことの重要性が指摘されている[26]。しかし、世界的にも子どものメンタルヘルスと身体活動および座位活動の長期的な関連について、どのような活動を、どの程度行うことでメンタルヘルスが良好に保たれるまたは改善されるかといった結論は得られていない。そこで、本研究の目的は、縦断研究により子どもの身体活動の種類や量、座位活動の変化がメンタルヘルスに与える影響を検討することとした。

方　　法

A．対象者および調査方法

本研究は、2010 年度より毎年調査が行われている、岡山県岡山市の A 中学校区の幼稚園、小学校、中学校を対象としたコホート研究におけるデータの一部を解析したものである。本研究では、2010 年度初回調査（wave1）と 2012 年度調査（wave2）のデータを使用した。対象者は、wave1 時に市立幼稚園 3 園および小学校 1 校に在籍していた年中から 6 年生 575 名（男子 307 名，女子 268 名，4 ～12 歳）とした。調査は郵送法による加速度計測定および質問紙調査である。本質問紙調査は、子どもの生活習慣や健康状態の実態を尋ねるものであるが、子どもが質問の内容を正確に把握することは難しいことが予想されるため、調査への回答は、先行研究[10] にならい回答者である保護者が子どもの意見を聞き取り、相談したうえで回答するよう求めた。wave1での質問紙調査の回収率は 30.1％ であった。調査時期は、2010 年は 9 月～ 11 月、2012 年は 9 月～ 10 月であった。調査への協力を依頼する前に、各学校長より同意を得たのち、園児・児童とその保護者に対し本調

査の趣旨、参加は自由意志であること、プライバシーと匿名性は厳守されることを説明し、同意を得た。また調査実施にあたっては、事前に早稲田大学に設置された人を対象とする研究に関する倫理審査委員会の承認を得た（承認番号：2011-055，2011-255）。

B．調査項目

1．社会人口統計学的要因

基本属性として、子どもの性、年齢、体重、身長を調査した。

2．身体活動

身体活動の実施状況を客観的に評価するため、wave1 において加速度センサー付歩数計（スズケン社製ライフコーダ）を用い、7 日間連続装着を依頼した。起床時から就寝時までの時間、入浴や水泳などで装着できない場合を除き常に装着するよう指示した。本研究では、1 日の中等度、高強度身体活動時間および歩数を評価した。身体活動は、ライフコーダの出力データに示される運動強度をもとに、4 ～ 6 を中等度身体活動、7 ～ 9 を高強度身体活動に分類した。解析に際しては、株式会社ケー・ティー・システムが開発したデータ変換ソフトを用い、30 分以上反応が 0 の場合を未装着と判断し、有効データが 3 日未満の者は除外した。wave1 での加速度計測定の有効データが得られなかった人数は 163 名であった。なお、wave2 での加速度計測定の協力者数が少なかったため、wave1 におけるデータのみを使用した。

身体活動の主観的評価は、保護者から子どもに聞き取りを行う形で質問紙による回答を求めた（wave1 および wave2）。「普段の 1 週間で、あなたのお子様は以下のようなスポーツや運動など体を動かす活動を何日くらいしますか？　実際に体を動かしている時間をお答えください」との教示に対し、子どもが主に体を動かす場面として、「学校・園以外で、体を動かす活動」と「家で体を動かす活動」について、1 日に実際に体を動かしている時間（分）を週当たり何日、また 1 日平均何分行うかを尋ね、1 週間の合計時間（分）を算出した[10,11]。また、普段の 1 週間で、1 日当たり合計して 60 分以上の活動を何日行っているかを尋ねた。

3．座位活動（wave1および wave2）

座位活動については、「普段の 1 週間で、あなたは以下のようなことを何日くらいしますか。あてはまる活動をすべてお答えください。また、その活動は 1 日に何分間くらいでしたか」との問いに対し、①読書や音楽鑑賞をする、②テレビ/ビデオ/DVD を見る、③テレビゲーム/コンピューターゲームで遊ぶ、④授業以外にインターネットやメールを使う、⑤宿題や勉強をする（書く，読む，コンピューターを使う）、⑥車に乗る（買い物や習い事の送り迎えなど）の 6 項目について平日と休日別に尋ねた[24,25]。平日・休日それぞれについて、実施時間を算出し 6 項目を合計した時間を座位活動時間とした。

4．メンタルヘルス（wave1および wave2）

メンタルヘルスに関する項目は、文部科学省が実施している「心の健康と生活習慣調査」[15] で使用されている 3 尺度（自己効力感尺度，不安傾向尺度，行動尺度）、6 項目からなる尺度を使用した。「次にあげることがらについて、日頃どう感じていますか」との教示に対し、①将来やってみたいことがある、②やればできると思っている、③何をやってもうまくいかない気がすることがある、④みんな（先生や友だちやほかの子）と仲良くできないと感じることがある、⑤急に怒ったり、泣いたり、うれしくなったりすることがある、⑥ちょっとしたことでカッとなることがある、の 6 項目に対し、「1：よくあてはまる」、「2：あてはまる」、「3：あまりあてはまらない」、「4：あてはまらない」の 4 件法のリッカートスケールにて回答を得る尺度である。本尺度によるメンタルヘルスの評価は、「児童生徒の健康状態サーベイランス調査」[31] の方法により、自己効力感尺度は項目 1 と 2、不安傾向尺度は 3 と 4、行動尺度は 5 と 6 の合計得点とした。自己効力感については得点が低いほうが、不安傾向および行動は得点が高いほうがメンタルヘルスが良いことを示す。更に、各尺度の合計得点が wave1 よりも wave2 の値が、自己効力感については値が減少した者、不安傾向および行動については値が増加した者および値に変化がなかった者を「維持・向上群」とし、自己効力感については値が増加、不安傾向および

行動については値が減少した者を「悪化群」とし、2群に分類した。

C．分析方法

調査対象者の特徴を検討するため、wave2で回答の得られた者と回答の得られなかった者のwave1時点の性、年齢、身長、体重および身体活動状況、座位活動状況、メンタルヘルスの得点をχ^2検定およびt検定にて検討した。また、wave2で回答の得られた者のwave1とwave2の身体活動および座位活動、メンタルヘルスの値を比較した。更に、身体活動状況とメンタルヘルスの関連を検討するため、wave1の身体活動状況による、wave1およびwave2の各メンタルヘルス得点との相関係数（pearson）を算出した。次に、メンタルヘルスの維持・向上に対する身体活動状況の影響を検討するため、性別にメンタルヘルスの変化を従属変数とし、wave1の身体活動状況と身体活動状況の変化（wave2の時間〔分〕または日数からwave1の時間〔分〕または日数を引いた値）、従属変数に該当するwave1のメンタルヘルス得点、年齢を独立変数としたロジスティック回帰分析を行った。統計解析には、SPSS 18.0J for Windows, SPSS Inc, Chicago, USAを用いた。

結　　果

A．対象者の特徴

wave1のみに回答の得られた対象者とwave2にも回答の得られた対象者の、性、年齢、身長、体重、wave1時点の身体活動、座位活動およびメンタルヘルスの特徴を表1に示す。wave2にも回答の得られた者は292名（追跡率50.8%，男子148名，50.7%）であり、wave1時点での平均年齢±標準偏差は7.4±1.6歳（4歳14名，5歳18名，6歳59名，7歳59名，8歳61名，9歳50名，10歳31名）であった。身体活動の平均実施時間は、学校以外で体を動かす活動時間は375.4±350.8分、家で体を動かす活動時間は172.8±210.6分、平日座位活動時間は979.1±527.5分、休日座位活動時間は560.7±340.3分、1日60分以上の身体活動を行っている日数の平均は2.8±2.3日であった。また、メンタルヘルスが維持・向上した者の割合は、自己効力感で68.4%、不安傾向で71.2%、行動で66.7%であった。wave1のみ回答の得られた者とwave2にも回答の得られた者の身体活動、座位活動、メンタルヘルスを比較した結果、wave1のみ回答の得られた対象者はwave2にも回答の得られた対象者よりも、有意に平日座位活動時間および休日座位活動時間、平日中等度身体活動時間が長く、平日高強度身体活動時間が短く、休日平均歩数が少なく、また、自己効力感の得点が高く、不安傾向の得点が低かった。wave2にも回答の得られた者の身体活動、座位活動およびメンタルヘルスのwave1とwave2の比較を行った結果（表2）、男女ともにいずれの項目にも差は認められなかった。

B．身体活動とメンタルヘルスの関連

wave1の身体活動とwave1およびwave2のメンタルヘルス得点の関連を検討するため、相関係数を算出した。学校以外で体を動かす活動時間が長いことは、男子ではwave1での自己効力感の得点が低いこと（$r = -.202$, $P = .04$）と、女子ではwave2での行動の得点が低いこと（$r = -.192$, $P = .03$）と、また、家での活動時間が長いことは、女子のwave2での自己効力感の得点が低いこと（$r = -.186$, $P = .03$）と関連が認められた。また、1日当たり60分以上の身体活動を行っている日数が多いことは、男子のwave2での不安傾向の得点が高いこと（$r = .209$, $P = .04$）と、女子のwave1の自己効力感の得点が低いこと（$r = -.235$, $P = .01$）と関連していた。更に、平日座位活動時間が長いことは男子のwave1の自己効力感の得点が高いこと（$r = .279$, $P = .04$）、女子のwave2の行動の得点が低いこと（$r = -.251$, $P = .01$）と関連しており、また、休日座位活動時間が長いことは女子のwave1の行動得点が低いこと（$r = -.269$, $P = .01$）、wave2の不安傾向（$r = -.178$, $P = .05$）および行動得点が低いこと（$r = -.305$, $P = .01$）と関連が認められた。

C．メンタルヘルスの維持、向上に対する身体活動の影響

wave1での身体活動と2年間の身体活動の変化がメンタルヘルスに及ぼす影響を検討するため、メンタルヘルスの維持・向上群に対する、wave1時点の身体活動、身体活動の変化、該当箇所メン

表 1. wave1における対象者の特徴、身体活動、座位活動およびメンタルヘルス
Table 1. Descriptive characteristics and physical activity, sedentary behavior, and mental health in wave1.

		Not conducted on participants of the wave2 n=283		Conducted on participants of the wave2 n=292	*P* value
Gender, n（%）					
Boys		159（56.2）		148（50.7）	.210[a]
Girls		124（43.8）		144（49.3）	
Age, year, mean ± SD	n		n		
	283	9.8 ± 1.8	292	7.4 ± 1.6	.000[b]
Height, cm, mean ± SD	n		n		
	282	136.9 ± 11.8	292	124.6 ± 10.3	.000[b]
Weight, kg, mean ± SD	n		n		
	282	32.4 ± 9.1	292	25.0 ± 6.8	.000[b]
Physical activity, min/week, mean ± SD	n		n		
Out of shool	172	432.7 ± 480.2	231	375.4 ± 350.8	.168[b]
At home	171	129.5 ± 229.2	229	172.8 ± 210.6	.051[b]
Number of days, ≦60 min/day	155	3.1 ± 2.1	213	2.8 ± 2.3	.290[a]
Steps	n		n		
Weekday	78	14029.9 ± 2793.3	101	13984.9 ± 3389.7	.924[b]
Weekend	68	7314.3 ± 4283.1	89	8880.8 ± 4492.0	.029[b]
Moderate intensity, min/day, mean ± SD	n		n		
Weekday	78	45.6 ± 13.4	101	38.4 ± 13.0	.000[b]
Weekend	68	22.6 ± 16.1	89	24.0 ± 14.1	.554[b]
Vigorous intensity, min/day, mean ± SD	n		n		
Weekday	78	31.2 ± 11.3	101	38.0 ± 16.4	.002[b]
Weekend	68	14.9 ± 16.8	89	18.2 ± 16.2	.225[b]
Sedentary behavior, min/week, mean ± SD	n		n		
Weekday	170	1123.9 ± 508.1	232	979.1 ± 527.5	.006[b]
Weekend	170	681.5 ± 390.9	231	560.7 ± 340.3	.001[b]
Mental health, score	n		n		
Self-efficacy	171	3.8 ± 1.7	231	3.3 ± 1.5	.001[b]
Anxious tendency	171	6.4 ± 1.4	231	6.8 ± 1.4	.012[b]
Behavior	171	6.0 ± 1.8	231	6.3 ± 1.8	.128[b]
Mental health, group, n（%）					
Self-efficacy					
maintain or improve				158（68.4）	
degenerate				73（31.6）	
Anxious tendency					
maintain or improve				163（71.2）	
degenerate				66（28.8）	
Behavior					
maintain or improve				152（66.7）	
degenerate				76（33.3）	

a: Comparisons between particinpants of wave1 and wave2 with the chi-square test.
b: Comparisons between particinpants of wave1 and wave2 with the t-test.

タルヘルスの wave1 スコアおよび年齢の項目を説明変数としたロジスティック回帰分析を性別に行った（表 3 , 4 ）。男子では、学校以外で体を動かす時間が増加したこと（odds ratios; OR = .996, 95% confidence intervals; CI = .993-.999）および wave1 での自己効力感が低いこと（OR = .262,

表２．追跡対象者における wave1および wave2の身体活動、座位活動およびメンタルヘルス
Table 2. Physical activity, sedentary behavior and mental health in wave1 and wave2 among follow-up participants.

		Boys			Girls		
		mean	SD	*P* value	mean	SD	*P* value
Physical activity, min/week, mean ± SD							
Out of shool	wave1	472.8	483.5	.64[b]	472.8	483.5	.61[b]
	wave2	450.3	387.2		450.3	387.2	
At home	wave1	164.1	240.4	.32[b]	164.1	240.4	.53[b]
	wave2	139.7	206.7		139.7	206.7	
Number of days, ≦60 min/day	wave1	3.3	2.0	.44[a]	3.3	2.0	.12[a]
	wave2	3.5	2.2		3.5	2.2	
Sedentary behavior, min/week, mean ± SD							
Weekday	wave1	1056.2	517.9	.77[b]	1056.2	517.9	.30[b]
	wave2	1072.3	480.0		1072.3	480.0	
Weekend	wave1	608.0	348.9	.25[b]	608.0	348.9	.22[b]
	wave2	652.6	364.1		652.6	364.1	
Mental health, score							
Self-efficacy	wave1	3.6	1.6	.47[b]	3.6	1.6	.74[b]
	wave2	3.7	1.6		3.7	1.6	
Anxious tendency	wave1	6.6	1.5	.96[b]	6.6	1.5	.78[b]
	wave2	6.6	1.4		6.6	1.4	
Behavior	wave1	6.3	1.8	.89[b]	6.3	1.8	.44[b]
	wave2	6.3	2.5		6.3	2.5	

a: Comparisons between particinpants of wave1 and wave2 with the chi-square test.
b: Comparisons between particinpants of wave1 and wave2 with the t-test.
SD; stadard diviation.

表３．男子におけるメンタルヘルスの維持・向上に対するロジスティック回帰分析によるオッズ比および95% 信頼区間
Table 3. Odds ratios and 95% confidence intervals for participants who were maintain or improve in mental health by multiple logistic regression analyses among boys.

	Self-efficacy			Anxious tendency			Behavior		
	OR	95%CI	*P* value	OR	95%CI	*P* value	OR	95%CI	*P* value
Change in physical activity at out of shool	.996	.993 − .999	.014	1.002	.998 − 1.006	.411	.999	.996 − 1.001	.309
Change in physical activity at home	.999	.994 − 1.004	.695	.999	.992 − 1.005	.699	1.006	.999 − 1.013	.068
Change in number of days, ≦60 min/day	1.496	.954 − 2.347	.079	1.067	.690 − 1.648	.771	1.069	.741 − 1.541	.722
Change in sedentary behavior in weekday	.999	.996 − 1.001	.289	1.000	.996 − 1.004	.853	.999	.997 − 1.001	.415
Change in sedentary behavior in weekend	1.002	.997 − 1.006	.474	1.001	.995 − 1.007	.786	1.001	.998 − 1.004	.577
Physical activity at out of shool in wave1	.999	.995 − 1.002	.443	1.002	.998 − 1.007	.288	.997	.994 − 1.000	.095
Physical activity at home in wave1	1.001	.995 − 1.006	.747	.996	.989 − 1.004	.300	1.005	.999 − 1.011	.119
Number of days, ≦60 min/day in wave1	1.493	.916 − 2.432	.108	.720	.393 − 1.318	.287	1.029	.658 − 1.608	.900
Sedentary behavior in weekday in wave1	1.000	.997 − 1.003	.910	.998	.994 − 1.003	.408	.999	.996 − 1.002	.331
Sedentary behavior in weekend in wave1	.998	.993 − 1.002	.339	1.004	.998 − 1.011	.184	1.001	.997 − 1.006	.486
Appropriate mental helath score in wave1	.262	.137 − .501	.000	8.414	2.849 − 24.853	.000	4.305	2.179 − 8.506	.000
Age in wave1	.875	.559 − 1.370	.560	.707	.407 − 1.228	.219	.974	.634 − 1.496	.903

95%CI = .137-.501）は自己効力感の維持・向上に負の関連を示した。また、wave1 での不安傾向の得点が高いこと（OR = 8.414, 95%CI = 2.849-24.853）は不安傾向の維持・向上と、wave1での行動の得点が高いこと（OR = 4.305, 95%CI = 2.179-8.506）は行動の維持・向上と正の関連を示した。女子では、学校以外で体を動かす時間が増加したこと（OR = 1.008, 95%CI = 1.003-1.012）は

表４．女子におけるメンタルヘルスの維持・向上に対するロジスティック回帰分析によるオッズ比および95% 信頼区間
Table 4. Odds ratios and 95% confidence intervals for participants who were maintain or improve in mental health by multiple logistic regression analyses among girls.

	Self-efficacy			Anxious tendency			Behavior		
	OR	95%CI	*P* value	OR	95%CI	*P* value	OR	95%CI	*P* value
Change in physical activity at out of shool	1.008	1.003 − 1.012	.002	1.003	.999 − 1.006	.094	.998	.995 − 1.001	.165
Change in physical activity at home	1.000	.994 − 1.005	.936	.999	.996 − 1.002	.524	1.001	.998 − 1.004	.395
Change in number of days, ≦60 min/day	1.064	.712 − 1.588	.763	1.042	.765 − 1.421	.794	1.095	.836 − 1.435	.508
Change in sedentary behavior in weekday	1.001	.999 − 1.003	.303	1.000	.998 − 1.002	.927	.998	.997 − 1.000	.087
Change in sedentary behavior in weekend	1.002	.998 − 1.006	.378	1.000	.997 − 1.003	.966	1.003	1.000 − 1.005	.022
Physical activity at out of shool in wave1	1.005	.999 − 1.010	.063	1.001	.998 − 1.005	.447	1.000	.996 − 1.003	.824
Physical activity at home in wave1	.995	.988 − 1.002	.159	.999	.994 − 1.003	.561	.999	.996 − 1.003	.744
Number of days, ≦60 min/day in wave1	1.205	.748 − 1.941	.443	.967	.655 − 1.428	.866	1.123	.796 − 1.583	.510
Sedentary behavior in weekday in wave1	1.002	.999 − 1.004	.160	1.002	.999 − 1.005	.065	.999	.997 − 1.001	.555
Sedentary behavior in weekend in wave1	1.001	.998 − 1.004	.641	.999	.996 − 1.002	.663	1.003	1.000 − 1.006	.033
Appropriate mental helath score in wave1	.074	.023 − .234	.000	3.834	2.151 − 6.834	.000	2.043	1.406 − 2.969	.000
Age in wave1	1.309	.773 − 2.217	.316	1.180	.800 − 1.741	.403	1.032	.722 − 1.475	.861

自己効力感の維持・向上と正の関連を示し、wave1 での自己効力感の得点が低いこと（OR = .074, 95%CI = .023-.234）は負の関連を示した。また、wave1での不安傾向の得点が高いこと（OR = 3.834, 95%CI = 2.151-6.834）は不安傾向の維持・向上と正の関連が認められた。更に、休日座位活動時間が増加したこと（OR = 1.003, 95%CI = 1.000-1.005）、wave1 での休日座位活動時間が長いこと（OR = 1.003, 95%CI = 1.000-1.006）、wave1 での行動の得点が高いこと（OR = 2.043, 95%CI = 1.406-2.969）は行動が維持・向上することと正の関連が示された。

考　　察

本研究では、子どもの身体活動の種類や量、座位活動がメンタルヘルスに与える影響について横断的な検討に加え、２年間の間隔をあけた縦断的な検討を行った。先行研究により、身体活動や座位活動の多寡によるメンタルヘルスへの影響はいくつか報告されている。横断的に検討した研究では、身体活動量が多いことはメンタルヘルスが良好なことやウェルビーング（安寧）の指標として用いられているセルフ・エスティームに特に強く関連しており、またメンタルヘルスの問題を被る可能性が低いことが示されている[3)]。更に、その関係は縦断研究[21)] および介入研究[6,12,28)] でも明らかにされている。本研究における我が国の子どもの検討においても、身体活動および座位活動の実施は、２年後のメンタルヘルスや身体活動および座位活動にも関連があることが示された。

現在の身体活動および座位活動は、現在のメンタルヘルスのみならず２年後のメンタルヘルスと相関関係が認められた。男子においては、現在の身体活動時間が長いと現在および２年後のメンタルヘルスが良好であることが示された。一方、女子では現在の身体活動時間が長いと現在および２年後の自己効力感は良好であるが、行動は良好ではないことが示された。また、現在の座位活動時間が長いことは女子の２年後の不安傾向および行動、また現在の行動が、男子においては、２年後の自己効力感が良好ではないことが示された。現在の身体活動は現在のメンタルヘルスとの関連が認められなかったとしても、２年後のメンタルヘルスとの関連が示されたことから、現在のメンタルヘルスに問題を抱えていない場合であっても、将来のメンタルヘルスを考慮すると身体活動の少ない者、座位活動が多い者への働きかけを行う必要性が示唆された。

更に、身体活動および座位活動時間、メンタルヘルスの得点はいずれも２年間では大きな変化は認められなかったが、ロジスティック回帰分析の結果より、現在の座位活動は２年後のメンタルヘ

ルスの維持・向上に影響を与えていることが明らかとなった。また、2年間の身体活動および座位活動の変化も2年後のメンタルヘルスの変化に影響を与えていた。身体活動とメンタルヘルスの関係を検討した先行研究では、スポーツや運動、身体活動レベルなどによる、うつ[4,12,19]、怒り[4,12,21,28]、認知機能[2,5]への影響が検討され、その効果が示されている。更に、学校外のスポーツクラブへの参加は1年後の情緒的問題に好影響を与えることが示されている[27]。本研究では、女子の自己効力感の維持・向上に対して学校外で体を動かす時間の増加が寄与していた。しかし、男子の自己効力感の維持・向上に対しては、学校外で体を動かす時間の増加は負の影響、つまり学校外で体を動かす時間が増加すると、自己効力感が維持・向上する確率が低くなることが示された。本研究の結果からは、学校外で体を動かす時間が増加すると、なぜ自己効力感が維持・向上する確率が低くなるのかについては特定できないが、男子の学校以外の体を動かす活動が増えることは自己効力感が低下するような身体活動以外の要因が関与しているのかもしれない。また、身体活動はメンタルヘルスに影響を与える際、直接的な影響だけでなく、媒介変数を介した間接的な影響が存在する可能性も指摘できる。そのため、今後は身体活動以外の要因を特定し、そのメカニズムを解明することが必要である。これまで、先行研究で用いられてきた身体活動の指標の多くは、量や頻度についてであり、どのような場面で行われている身体活動であるかはわからない。本研究では、子どもの身体活動を増加させるための実際の場面を想定し、働きかけが可能であり、学校のように身体活動を行う時間が限られておらず、子どもの裁量で身体活動が行いやすい学校以外での場面を調査した。先行研究では、どのような種類の活動を、どの程度行うかが身体活動を推進するうえで重要であることが指摘されている[26]ため、本研究において場面に特化した身体活動とメンタルヘルスの関連を縦断的に検討した点は非常に意義深い。

座位活動については、横断的な研究では、座位時間が長いことはQOLが低いこと[13]や生活の満足度が低いこと[9]、心理的ウェルビーングが低いこと[7,8,23]との関連が示されている。また、縦断的な研究では、座位時間の長さは、7年後のうつを予測することが示されている[22]。本研究では、女子において、休日の座位活動の時間が長いこと、また、休日の座位活動が増加したことが行動の維持・向上に寄与しているという結果が得られ、先行研究とは異なる結果を示した。本研究で指標として用いた座位活動の項目は、読書や音楽鑑賞、テレビ視聴､テレビゲーム､インターネットやメール、宿題や勉強、車に乗る時間を尋ねるものである。そのため、これらの座位活動は余暇時間の娯楽としての役割を担い、休日にこのような座位活動を行うことがストレス対処行動となり、ストレスが軽減されメンタルヘルスに良い影響が示されたのかもしれない。しかし、メンタルヘルスをアウトカムとした縦断的な検討を行った先行研究数は少なく、座位活動がメンタルヘルスに良好な影響を与えているといった結論は得られていないため、本研究の結果も踏まえ今後更なる検討が必要である。

本研究の結果より、現在の身体活動時間が長いと現在および2年後のメンタルヘルスが良好であるという関係を示すことができたが、子どもが身体活動および座位活動を一定以上維持すること、また、身体活動の増加や減少は、その後のメンタルヘルスの維持・向上に有効であることを結論づけることはできなかった。本研究からは女子においてのみ、学校以外の体を動かす時間を増加させることにより、2年後の自己効力感の維持・向上に好影響を与える可能性が示唆された。しかし、本研究の分析結果で得られたオッズ比は小さい値であった。身体活動とメンタルヘルスのメタアナリシスを行った研究においても、両者の関連は認められるが、その効果量は小さいことが指摘されている[3]。身体活動が健康アウトカムに影響を与える際、個人の価値観が調整要因として影響を及ぼすことが示されていること[14]と同様、身体活動や座位活動がメンタルヘルスに与える影響を検討する際、個人の価値観など他の調整変数の影響が存在する可能性も指摘できるため、今後はこれらの関連に存在する調整変数も含め検討していくことが必要となる。

本研究の限界点の 1 つとして、追跡できた対象者数が少ないことがあげられる。本研究で対象とした 3 幼稚園のうち、追跡対象の小学校へ進学した者が少なかったこと、また、幼稚園から小学校への移行段階は追跡できたが、小学校から中学校への移行においては追跡ができなかったことが原因となっていた。本研究において、2 年後の追跡調査への回答が得られた者は得られなかった者と比較し、wave1 での年齢が低く、身体活動時間および座位活動時間に差があり、メンタルヘルスが良好であった。本研究で分析を行った対象者の身体活動およびメンタルヘルスをこれまでの先行研究の結果と比較すると、対象としている年齢や男女の割合、調査方法が異なるため解釈には注意が必要であるが、加速度計装着による 1 日の平均歩数を算出した小学校 3 年生から 6 年生の 307 名の児童を対象にした研究[1] では、平日は約 13000 歩から 18000 歩、休日では約 8000 歩から 12500 歩であることが示されている。しかし、本研究の対象者の歩数は、平日は先行研究の歩数の範囲のなかに平均値があるものの、休日については、先行研究より約 700 歩から 3700 歩少ないという集団であった。メンタルヘルスに関して、「児童生徒の健康状態サーベイランス調査」[31] の結果（各メンタルヘルス尺度得点とも最低 0 点から最高 4 点である）では、自己効力感の値は本研究の値と比較し、男子はサーベイランス調査の値は 1・2 年生で 2.08 点、3・4 年生で 2.14 点、5・6 年生で 2.19 点、一方、本調査対象者の値は 2.40 点と 0.32 から 0.21 ポイント高い値、女子では 1・2 年生で 2.41 点、3・4 年生で 2.41 点、5・6 年生で 2.31 点と本調査対象者の値（2.62）は 0.31 から 0.21 ポイント高い値であり、本調査対象者のほうがサーベイランス調査の対象者よりも良好な自己効力感を獲得している対象であった。また、不安傾向および行動についても同様の得点差を検討したところ、不安傾向においてはサーベイランス調査の各学年の平均値内に、行動についてはサーベイランス調査よりもやや行動の側面のメンタルヘルスが良くない対象であった。そのため、追跡調査に回答の得られた対象者は、先行研究の子どもと比較し身体活動量が少なく、メンタルヘルスの側面でもやや異なる集団である可能性が高い。第 2 に、本研究でメンタルヘルスの変化に影響を及ぼす身体活動の評価に、自己報告式の質問項目を用いたことがあげられる。wave1 では、加速度計装着による身体活動量を測定することができているが、wave2 での加速度計測定の協力者数が少なく分析に含めることができなかった。そのため、今後は更にサンプル数を増やし客観的な身体活動を含めた検討を行う必要がある。

これまで日本人の子どもを対象に、身体活動の種類や量、座位活動の変化がメンタルヘルスの変化に与える影響を縦断的に明らかにした研究は認められていない。本研究で得られた身体活動および座位活動は現在および 2 年後のメンタルヘルスに影響を与えるという知見は、子どものメンタルヘルスの問題に対する予防を行ううえで身体活動および座位活動が考慮すべき変数であることを示唆しており、国レベルで問題となっている子どものメンタルヘルスの現状を改善するための対策に貢献できるものと考えられる。

総　　括

日本人の子どもにおける身体活動の種類や量、座位活動の変化がメンタルヘルスに与える影響を縦断研究により検討した。メンタルヘルスの維持・向上に影響を与えていた要因は、学校以外での体を動かす時間の変化や休日の座位活動時間、過去のメンタルヘルスであることが明らかとなった。本研究の結果は、我が国の子どもにおいてもメンタルヘルスの諸問題に対する予防および改善を行ううえで、身体活動や座位活動に着目する必要があることを示唆しており、子どものメンタルヘルスの維持・改善のための対策に貢献できるものと考えられる。

参 考 文 献

1）足立　稔，笹山健作，引原有輝，沖嶋今日太，水内秀次，角南良幸，塩見優子，西牟田守，菊永茂司，田中宏暁，斉藤慎一，吉武　裕（2007）: 小学生の日常生活における身体活動量の評価：二重標識水法と加速度計法による検討．体力科学，**56**, 347-356.

2）Best JR（2010）: Effects of physical activity on children's executive function: contributions of experimental research

on aerobic exercise. Dev Rev, **30**, 331-351.
3）Biddle SJ, Asare M（2011）: Physical activity and mental health in children and adolescents: a review of reviews. Br J Sports Med, **45**（11）, 886-895.
4）Calfas KJ, Taylor WC（1994）: Effects of physical activity on psychological variables in adolescents. Pediatr Exerc Sci, **6**, 406-423.
5）Centres for Disease Control and Prevention（2010）: The association between school-based physical activity, including physical education, and academic performance. U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA, U.S.
6）Ekeland E, Heian F, Hagen KB, Abbott J, Nordheim L（2004）: Exercise to improve self-esteem in children and young people. Cochrane Database Syst Rev, CD003683.
7）Griffiths LJ, Dowda M, Dezateux C, Pate R（2010）: Associations between sport and screen-entertainment with mental health problems in 5-year-old children. Int J Behav Nutr Phys Act, **7**, 30.
8）Hamer M, Stamatakis E, Mishra G（2009）: Psychological distress, television viewing, and physical activity in children aged 4 to 12 years. Pediatrics, **123**, 1263-1268.
9）Iannotti RJ, Kogan MD, Janssen I, Boyce WF（2009）: Patterns of adolescent physical activity, screen-based media use, and positive and negative health indicators in the U.S. and Canada. J Adolesc Health, **44**, 493-499.
10）石井香織，柴田　愛，佐藤　舞，岡浩一朗（2012）: 健康教育日本人小学生における近隣身体活動環境尺度の開発．日本健教誌，**20**（3）, 180-191.
11）石井香織，佐藤　舞，柴田　愛，岡浩一朗（投稿中）: 日本人小学生における校内身体活動環境の主観的評価と校内身体活動との関連.
12）Larun L, Nordheim LV, Ekeland E, Hagen KB, Heian F（2006）: Exercise in prevention and treatment of anxiety and depression among children and young people. Cochrane Database Syst Rev, CD004691.
13）Mathers M, Canterford L, Olds T, Hesketh K, Ridley K, Wake M（2009）: Electronic media use and adolescent health and well-being: cross-sectional community study. Acad Pediatr, **9**, 307-314.
14）McAuley E, Morris KS（2007）: State of the art review: advances in physical activity and mental health: quality of life. Am J Lifestyle Med, **1**, 389.
15）文部科学省（2002）: 心の健康と生活習慣調査.
16）文部科学省（2008）: 学校保健安全法．http://law.e-gov.go.jp/htmldata/S33/S33HO056.html
17）Murdey ID, Cameron N, Biddle SJ, Marshall SJ, Gorely T（2005）: Short-term changes in sedentary behaviour during adolescence: Project STIL（Sedentary Teenagers and Inactive Lifestyles）. Ann Hum Biol, **32**, 283-296.
18）日本学術会議（2010）: 日本の子どものヘルスプロモーション.
19）North TC, McCullagh P, Tran ZV（1990）: Effect of exercise on depression. Exerc Sport Sci Rev, **18**, 379-415.
20）Page AS, Cooper AR, Griew P, Jago R（2010）: Children's screen viewing is related to psychological difficulties irrespective of physical activity. Pediatrics, **126**（5）, e1011- e1017.
21）Petruzzello SJ, Landers DM, Hatfield BD, Kubitz KA, Salazar W（1991）: A meta-analysis on the anxiety-reducing effects of acute and chronic exercise. Outcomes and mechanisms. Sports Med, **11**, 143-182.
22）Primack BA, Swanier B, Georgiopoulos AM, Land SR, Fine MJ（2009）: Association between media use in adolescence and depression in young adulthood: a longitudinal study. Arch Gen Psychiatry, **66**, 181-188.
23）Russ SA, Larson K, Franke TM, Halfon N（2009）: Associations between media use and health in US children. Acad Pediatr, **9**, 300-306.
24）Sugiyama T, Healy GN, Dunstan DW, Salmon J, Owen N（2008）: Joint associations of multiple leisure-time sedentary behaviours and physical activity with obesity in Australian adults. Int J Behav Nutr Phys Act, **5**, 35-40.
25）Sugiyama T, Salmon J, Dunstan DW, Bauman AE, Owen N（2007）: Neighborhood walkability and TV viewing time among Australian adults. Am J Prev Med, **33**, 444-449.
26）Wareham NJ, van Sluijs EM, Ekelund U（2005）: Physical activity and obesity prevention: a review of the current evidence. Proc Nutr Soc, **64**（2）, 229-247.
27）Wiles NJ, Jones GT, Haase AM, Lawlor DA, Macfarlane GJ, Lewis G（2008）: Physical activity and emotional problems amongst adolescents: a longitudinal study. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol, **43**（10）, 765-772.
28）Wipfli BM, Rethorst CD, Landers DM（2008）: The anxiolytic effects of exercise: a meta-analysis of randomized trials and dose-response analysis. J Sport Exerc Psychol, **30**, 392-410.
29）World Health Organization（2005）: Mental health policy and service guidance package, child and adolescent mental health policies and plans. WHO, Geneva.
30）財団法人日本学校保健会（2008）: 子どものメンタルヘルスの理解とその対応.
31）財団法人日本学校保健会（2010）: 平成 20 年度児童生徒の健康状態サーベイランス事業報告書.

第 28 回健康医科学研究助成論文集
平成 23 年度 *pp.*20～25（2013.3）

妊娠安定期以降の身体活動および運動習慣が産後うつに与える影響

小野　玲*　澤　龍一*　渡邊香織**

THE INFLUENCE OF PHYSICAL ACTIVITY AFTER FIRST TRIMESTER PREGNANCY ON POSTPARTUM DEPRESSIVE SYMPTOMS

Rei Ono, Ryuichi Sawa, and Kaori Watanabe

SUMMARY

Background: Physically active during pregnancy results in better health condition including mental health. Although it was suggested the positive relationship between physical activity and mental health during pregnancy, the association between physical activity before delivery and mental health after delivery was controversial.

Purpose: To explore that physical activity after first trimester pregnancy affects postpartum depressive symptoms.

Methods: Profile of Mood States（POMS）and General Health Questionnaire-28（GHQ）were measured as indicators of subjects' mental condition. Physical activity measured at 14-18（Phase 1）and 24-28（Phase 2）weeks' gestation using Lifecorder EX was investigated whether or not they related to depressive symptoms assessed with the Edinburgh Postnatal Depression Scale（EPDS）at 4 weeks' postpartum（Phase 3）.

Results: Mental conditions were not significantly different between Phases. Physical activity at Phase 2 decreased significantly compared with that at Phase 1（$P < 0.003$）. The trend that physical activity was negatively correlated with EPDS was observed（Phase 1: R = −0.771, $P = 0.126$ and Phase 2: R = −0.842, $P = 0.073$, respectively）.

Conclusion: This study shows the tendency that high physical activity during pregnancy might get better postpartum depressive symptoms. Additional study（i.e. with a larger sample of women）following women throughout pregnancy and postpartum are needed to explore differences in the influence of physical activity on depressive symptoms.

Key words: pregnancy, physical activity, mental health.

緒　　言

女性が男性に比較し、うつ発症リスクが高いことは世界的に認められていることであり、実に男性の約 2 倍ともいわれている[16]。とりわけ、妊娠期および産褥期は女性にとって胎児の成長に伴う腹部のふくらみや体重増加、腰椎前彎、下肢のむくみといった外見的な身体面の変化のみならず、プロゲステロンやリラキシンといったホルモン分泌の変化など、身体内部の変化により心理面にも大きな変化が生じる[2,3]。妊娠期には 18.4%、産褥期においても 5 ～25%のうつ発症頻度と報告されている[10,11]。

妊娠期うつ発症のリスクファクターとして、うつの既往・家族歴、喫煙、若年出産が報告されている。また妊娠期うつ症状により妊娠中の喫煙やアルコール摂取といった不適切行動の割合が増えることも報告されている。

* 神戸大学大学院保健学研究科　University of Kobe Graduate School of Health Sciences, Kobe, Japan.
** 滋賀県立大学人間看護学部人間看護学科　Department of Human Nursing, School of Human Nursing, University of Shiga Prefecture, Shiga, Japan.

一方、産褥期のうつ症状についての報告には本人の健康や、新生児および家族の幸福についての悪影響が報告されている。産後にうつ症状を有している母親は適切な育児ができず、不適切なしつけを行い、円満な母子関係を築けないとされ、またその子どもは睡眠が不規則になり、成長するうえで問題を生じやすくなることが報告されている[12-14]。更にパートナーである夫がうつ症状を呈するリスクが 40～50％ にもなることが先行研究で報告されている[13]。本邦でも、2001 年に制定された「健やか親子 21」において、後期計画のなかで産後うつの減少という目標が掲げられ、産後うつの社会的問題性が位置づけられてきている。

これらの問題に先立ち、非妊婦を対象とした身体活動とうつ症状の関連は先行研究で多く報告されてきている[1,5,21]。妊娠期の身体活動とうつ症状との関連を報告した先行研究として、Robledo-Colonia et al. は初産婦を対象に、妊娠初期以降 3 か月間の有酸素運動介入をすることで、非介入群と比較し 3 か月後のうつ症状の訴えが減少したことを報告した[18]。1220 名の妊婦を対象とした大規模な研究では、17～22 週の中等度以上の身体活動量が多い妊婦は少ない妊婦に比較し 24～29 週の時点でうつ症状を有する割合が半分であったと報告しており、妊娠期においても身体活動を維持することがうつ症状の抑制に重要であることがうかがえる[6]。しかし、妊娠中の身体活動と産褥期うつ症状の関連についての報告では、一貫した結果が得られていないのが現状である[7,8,20]。また、身体活動の測定は主に面接による質的なデータ測定であり、歩数計のような量的なデータ測定を実施している先行研究はほとんどみられない。

本研究の目的は、比較的活動的に過ごせる妊娠安定期の身体活動量が産後うつに影響を与えているかについて検討する。

方　　法

A．対象者

神戸大学医学部付属病院および関連施設である病院において出産予定で本研究に同意した妊婦を対象に研究を実施した。対象者は非妊時に BMI（body mass index）が 18.5kg/m^{2}以上 25kg/m^{2}未満の標準体格の妊婦とし、合併症、早産や妊娠高血圧症候群などの異常妊娠経過を有している、またその他の妊娠経過に影響するような疾患などを有している者、マタニティースイミングなど特別な運動を行っている者は本研究の対象から除外した。本研究は神戸大学大学院保健学倫理委員会の承認を得て行われた（承認番号：115）。

B．調査方法および内容

本研究では各対象者に対し、Phase 1 （妊娠 14～18 週）、Phase 2 （妊娠 24～28 週）、Phase 3 （産後 4 週）の時期に以下の調査を行った。

なお、調査票は Phase 1 、Phase 2 については各 Phase 直前の産科受診日に配布し、次回受診日に持参してもらい回収を行った。Phase 3 については産後 4 週に自宅に郵送し、返信用封筒にて回収を行った。

1．心理、精神機能検査

1）日本語版 Profile of Mood States 短縮版（以下，POMS）

POMS はすべての Phase について検査を実施した。

POMS は DM McNair、M Lorr、LF Droppleman 原著、横山・荒記により日本語版に翻訳され標準化された妥当性のある心理尺度である[22]。更年期障害、スポーツ医学、労働精神衛生、母子保健など多くの分野で使用されており、マタニティーブルーおよびうつ症状の多くを検索項目として含む質問紙である。内容は、性格傾向を評価するのではなく、その人が置かれた条件下での一時的な気分、感情の状態を測定できるというものである。1 ～30 の各項目について、過去 1 週間の気分を表すものを「非常に多くあった」「かなりあった」「まあまああった」「少しあった」「全くなかった」の 5 件法で示し、tension-anxiety（緊張・不安）、depression-dejection（抑うつ・落ち込み）、anger-hostility（怒り・敵意）、vigor（活気）、fatigue（疲労）、confusion（混乱）の 6 因子が測定できる。6 つの気分尺度ごとに「健常」「他の訴えとあわせ、専門医を受診させるか否かを判断する」「専門医の受診を考慮する必要あり」の 3 段階の結果が判定され、得点が高値であるほどその感情が強いことを示す。

2）日本語版 General Health Questionnaire-28（以下，GHQ）

GHQ はすべての Phase において検査を実施した。

GHQ は精神的健康度の評価を目的として Goldberg DP によって開発された質問紙で、ストレス強度の評価や神経症者の症状把握、評価および発見に有効とされている[15]。本尺度は「身体的症状」「不安と不眠」「社会的活動障害」「うつ傾向」の各 7 項目の 4 下位尺度、全 28 項目からなっており、合計点による神経症群の判別が可能な他、因子ごとに合計点を算出し、「症状なし」「軽度の症状」「中等度以上の症状」の 3 段階の評価が可能である。身体的症状の質問項目は、頭痛や体調不良などの不定愁訴について尋ねる質問から構成されており、神経症における身体症状の評価が可能である。不安と不眠の質問項目は、不眠の症状やストレスに関する質問、社会的活動障害の因子は、仕事や日常生活に関する質問、うつ傾向の因子は、絶望感や自殺願望に関する質問などから構成されている。

3）日本語版エジンバラ産後うつ病自己評価票（Edinburgh Postnatal Depression Scale; EPDS）

EPDS は Phase 3 でのみ検査を実施した。

EPDS は、産後の母親のうつ状態を定量的に評価することを目的として、1987年 Cox et al. によって開発された尺度で、精神医学、看護学、心理学の領域で国際的に広く使用されている評価尺度の日本語版である[4]。日本語版についてはその信頼性と妥当性の検証がなされており、EPDS は産褥期に変化する身体的症状によって影響を受けないように工夫され、そのため身体症状を含まない 10 側面を測定できるように構成されている[17]。10 項目で構成された質問に、0 ～ 3 点で回答し、最低点が 0 点、最高点が 30 点となる。高得点者ほど産後のうつ傾向が高いとされている。

2．身体活動量測定

身体活動量の測定は Phase 1 および Phase 2 で実施した。測定には生活習慣記録機ライフコーダ EX 4 秒版（以下，ライフコーダ）を、入浴および就寝時以外は常時ウエスト部に装着するよう初回説明時に指導し、測定を実施した。またデータ収集時に増加が予想される体重について、ライフコーダの設定を適宜変更して測定を行った。

ライフコーダは先行研究において歩数のカウントの正確性が示されている機器で、1 軸の加速度センサーを内蔵している[19]。これにより歩数や 4 秒ごとの運動強度を連続して記録することができる。対象者には、装着期間と非装着期間でデータに差が生じないように、初回説明時からライフコーダを装着してもらい、産科受診日ごとにデータ収集を行った。データ解析には各 Phase で収集したデータのうち、4 週間の日常生活での 1 日の平均歩数を算出した。この際、1 日の歩数記録が 100 歩未満である日は除外し、20 日以上の記録があるものを採用した。

3．妊娠前および妊娠期の運動習慣

妊娠前および妊娠期の運動習慣の聴取については質問紙を用いて Phase 1 で実施した。妊娠前運動習慣については「妊娠前の運動頻度について当てはまるものに○を付けてください」との問いに対して、「1 = 毎日、2 = 週 3 回以上、3 = 週 1 ～ 2 回、4 = 週 1 回以下、5 = なし」の 5 択式で回答させた。運動については一般的に週 3 回以上行うことが推奨されているため、解析では「1 = 毎日、2 = 週 3 回以上」の回答を「運動習慣あり」、それ以外を「運動習慣なし」として使用した。

妊娠期の運動習慣については、「妊娠前に比べ運動量の変化はいかがですか」との問いに対して、「1 = 減少、2 = 増加、3 = 変化なし」の 3 択式で回答させた。

C．統計解析

対象者特性は平均値 ± 標準偏差で表記した。各 Phase における POMS、GHQ、身体活動量については対応のある *t* 検定および、一元配置分散分析を用いて解析を行った。また Phase 1 、Phase 2 の身体活動量と EPDS の合計得点の相関関係を Pearson の積率相関係数を用いて表した。更に妊娠前運動習慣、妊娠期運動量の変化をそれぞれ共変量として多変量解析を実施した。

結　　果

研究期間中、対象病院を受診した出産予定の女性に対し、口頭による研究説明を実施し、本研究に同意が得られたのは 5 名の妊婦であった。妊娠

前の対象者特性を示す（表 1 ）。また各 Phase の心理・精神機能および身体活動量を示す（表 2 ）。POMS については Phase 1 から Phase 2 にかけて有意な変化はみられなかった。GHQ についても Phase 間に有意な差はみられなかった。身体活動量を表す歩数については Phase 1 から Phase 2 にかけて有意な低下がみられた（$P < 0.003$）。

Phase 1 の身体活動量、Phase 2 の身体活動量と EPDS の関連を示す（図 1 ）。どちらの Phase についても身体活動量と EPDS の点数の間には有意ではないが負の相関関係がみられた。運動習慣を共変量とした多変量解析においても同様に、有意ではないが負の相関関係がみられた。

表 1 ．対象者の妊娠前特性（n = 5）
Table 1. Participants' characteristics before pregnancy（n = 5）.

Age（yrs）	30.4 ± 3.4
Height（cm）	150.0 ± 4.8
Weight before pregnancy（kg）	50.8 ± 4.2
BMI（kg/m^2）	20.2 ± 1.3

Mean ± standard deviation. BMI; body mass index.

表 2 ．各 Phase における心理・精神機能および身体活動量
Table 2. Mental conditions and physical activities at each Phase.

		Phase 1	Phase 2	Phase 3	*P*-value
POMS（pt）					
	Tension-Anxiety	3.6 ± 2.9	2.6 ± 3.4	−	0.326
	Depression-Dejection	3.8 ± 3.9	1.6 ± 2.7	−	0.216
	Anger-Hostility	4.4 ± 3.4	0.8 ± 1.2	−	0.070
	Vigor	5.4 ± 4.5	7.2 ± 3.7	−	0.463
	Fatigue	8.2 ± 3.9	4.2 ± 3.1	−	0.205
	Confusion	4.6 ± 1.9	4.8 ± 2.3	−	0.621
GHQ（pt）					
	Somatic symptoms	2.8 ± 2.0	0.8 ± 1.2	0.8 ± 0.7	0.116
	Anxiety/insomnia	2.2 ± 2.0	0.4 ± 0.5	2.0 ± 1.1	0.087
	Social dysfunction	2.6 ± 2.1	0.2 ± 0.4	1.6 ± 1.0	0.054
	Severe depression	0.2 ± 0.4	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.410
EPDS（pt）		−	−	4.0 ± 2.3	−
Physical activity（step）		7538.1 ± 3618.9	6786.2 ± 2051.1	−	0.003

Mean ± standard deviation. POMS; Profile of Mood States, GHQ; General Health Questionnaire-28, EPDS; Edinburgh Postnatal Depression Scale. Phase 1 = 14-18 weeks' gestation, Phase 2 = 24-28 weeks' gestation, Phase 3 = 4 weeks' postpartum.

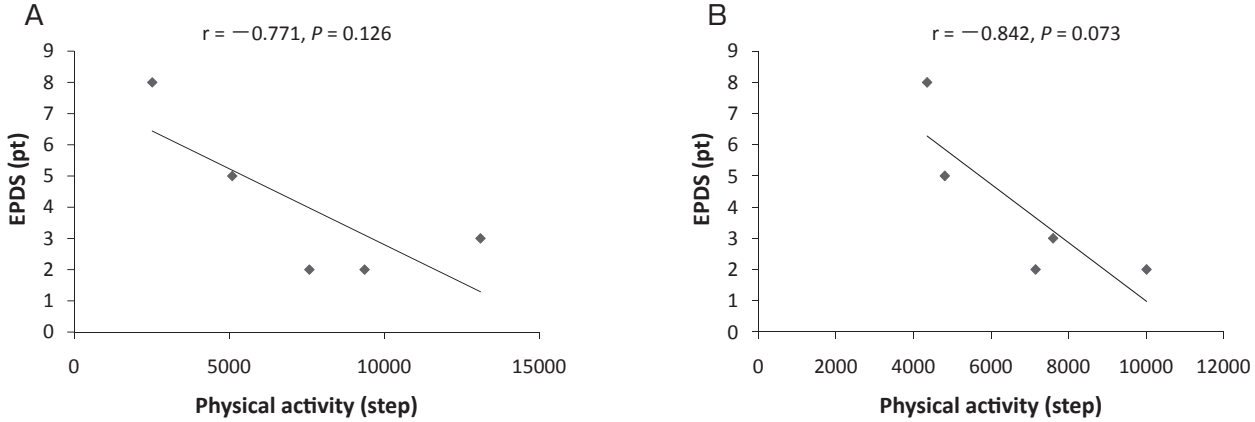

図 1 ．Phase 1 および Phase 2 における身体活動量と Phase 3 における EPDS 得点の散布図と回帰直線（n = 5）.
Fig. 1. Scatter plot and linear regression between physical activity at Phase 1 and Phase 2 and the score of EPDS at Phase 3（n = 5）.
Scatter plot and linear regression between the score of EPDS and physical activity at Phase 1（A）and at Phase 2（B）.
EPDS; Edinburgh Postnatal Depression Scale. Phase 1 = 14-18 weeks' gestation, Phase 2 = 24-28 weeks' gestation, Phase 3 = 4 weeks' postpartum.

考　　察

本研究結果より、妊娠期において身体活動は週数を重ねるごとに減少し、身体活動と産後うつ症状の程度が関連している傾向が示唆された。更に妊娠前および妊娠期の運動習慣による調整を行ってもその傾向は同様に観察された。妊娠期における運動や身体活動量が、出産前のうつ症状軽減につながることは先行研究で既に報告されてきたが、出産を経た産後においても妊娠期の身体活動量がメンタルヘルスにおいて重要であると本研究結果から考えられる。

妊娠前および妊娠期の身体活動量と産褥期のうつ症状との関連は、過去にいくつか報告されている。Ersek et al. により報告された 2000 名以上の妊婦を対象にした研究では、妊娠前および妊娠中の身体活動量と産褥期におけるうつ症状の関連を報告している[9)]。この研究では妊娠前と妊娠中の、特に妊娠末期において、多くの身体活動を行っている妊婦が、同時期にあまり活動的でない妊婦に比較してうつ症状が少ないと報告している。また Demissie et al. による前向きコホート研究では妊娠中における中等度以上の身体活動と産褥期のうつ症状との関連を報告しており、これによると産褥期のうつ症状は妊娠期全体の身体活動量ではなく、時期ごとに関連が異なるとしている[6)]。これら 2 つの大規模な研究から考えられることとして、妊娠期のなかでも産褥期うつ症状に対して影響が大きいあるいは小さい時期があることが考えられる。しかしこれらの先行研究では身体活動を問診形式で測定しており、実際の身体活動を反映できていなかったが、本研究において生活習慣記録機を用いて身体活動を量化したところ、先行研究同様に測定時期により関連する傾向が異なることが示唆された。これは先行研究の一部を支持するものであり、今後はどの時期に身体活動量を維持するべきか、詳細に Phase を分けて評価していく必要があると考えられる。

本研究は時間的制約もあり、対象者が少なくなってしまった。妊娠期の身体活動を量化して表し、産褥期のうつ症状との関連を報告した研究は未だ存在せず、そのため本研究は今後の研究に対して重要な傾向を示せたと考えられるが、本研究結果を一般化することは困難であり、今後更に対象者を集積し、より一般化できるように努めていく。

総　　括

本研究は、妊娠期の身体活動量が産後うつ症状に与える影響を検討した。その結果有意ではないが、妊娠期により活動的であるほど産後うつ症状を軽減する傾向が示された。産後のメンタルヘルスは近年問題視されてきており、本研究結果は重要な知見となる可能性がある。しかし妊娠中のすべての時期の活動量を評価していないこと、また対象者が時間的制約によりかなり限られてしまったことが本研究の限界として考えられるため、今後更なる検討が必要である。

謝　　辞

本研究の実施にあたり、多大な助成を賜りました公益財団法人明治安田厚生事業団に深く感謝申し上げます。また、調査に協力いただきました関連施設の関係者および対象者の皆様にも心よりお礼申し上げます。

参 考 文 献

1）Biddle S（1995）: Exercise and psychosocial health. Res Q Exerc Sport, **66**, 292-297.
2）Block R, Hess L, Timpano E, Serlo C（1985）: Physiologic changes in the foot during pregnancy. J Am Podiatr Med Assoc, **75**, 297-299.
3）Chesley L（1944）: Weight changes and water balance in normal and toxic pregnancy. Am J Obstet Gynecol, **48**, 565-593.
4）Cox, J（1988）: Childbirth as a life event: sociocultural aspects of postnatal depression. Acta Physiol Scand, **78**, 75-83.
5）Craft LL, Perna FM（2004）: The benefits of exercise for the clinically depressed. Prim Care Companion J Clin Psychiatry, **6**, 104-111.
6）Demissie Z, Siega-Riz AM, Evenson KR, Herring AH, Dole N, Gaynes BN（2011）: Physical activity and depressive symptoms among pregnant women: the PIN3 study. Arch Womens Ment Health, **14**（2）, 145-157.
7）Demissie Z, Siega-Riz AM, Evenson KR, Herring AH, Dole N, Gaynes BN（2011）: Associations between physical activity and postpartum depressive symptoms. J Womens Health（Larchmt）, **20**（7）, 1025-1034.
8）Demissie Z, Siega-Riz AM, Evenson KR, Herring AH, Dole N, Gaynes BN（2012）: Physical activity during preg-

nancy and postpartum depressive symptoms. Midwifery, ［Epub ahead of print］.

9）Ersek JL, Brunner Huber LR（2009）: Physical activity prior to and during pregnancy and risk of postpartum depressive symptoms. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs, **38**（5）, 556-566.

10）Gavin NI, Gaynes BN, Lohr KN, Meltzer-Brody S, Gartlehner G, Swinson T（2005）: Perinatal depression: a systematic review of prevalence and incidence. Obstet Gynecol, **106**（5 Pt 1）, 1071-1083.

11）Gaynes BN, Gavin N, Meltzer-Brody S, Lohr KN, Swinson T, Gartlehner G, Brody S, Miller WC（2005）: Perinatal depression: prevalence, screening accuracy, and screening outcomes. Evid Rep Technol Assess（Summ）, **119**, 1-8.

12）Lee DT, Chung TK（2007）: Postnatal depression: an update. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, **21**, 183-191.

13）Logsdon MC, Wisner KL, Pinto-Foltz MD（2006）: The impact of postpartum depression on mothering. JOGN Nurs, **35**, 652-658.

14）Marcus SM（2009）: Depression during pregnancy: rates, risks, and consequences. Can J Clin Pharamacol, **16**, e15-e22.

15）中川泰彬，大坊郁夫（1985）: 日本版 GHQ 精神健康調査票手引．日本文化科学社，東京.

16）野村総一郎（2006）: うつ病における性差．女性心身医学，**11**（3）, 171.

17）岡野禎治（1996）: 日本語版エジンバラ産後うつ病自己評価票（EPDS）の信頼性と妥当性．精神科診断学，**7**，525-533.

18）Robledo-Colonia AF, Sandoval-Restrepo N, Mosquera-Valderrama YF, Escobar-Hurtado C, Ramírez-Vélez R（2012）: Aerobic exercise training during pregnancy reduces depressive symptoms in nulliparous women: a randomised trial. J Physiother, **58**（1）, 9-15.

19）Schneider PL, Crouter SE, Lukajic O, Bassett DR Jr（2003）: Accuracy and reliability of 10 pedometers for measuring steps over a 400-m walk. Med Sci Sports Exerc, **35**（10）, 1779-1784.

20）Songøygard KM, Stafne SN, Evensen KA, Salvesen KÅ, Vik T, Mørkved S（2012）: Does exercise during pregnancy prevent postnatal depression? Acta Obstet Gynecol Scand, **91**（1）, 62-67.

21）Teychenne M, Ball K, Salmon J（2008）: Physical activity and likelihood of depression in adults: a review. Prev Med, **46**, 397-411.

22）横山和仁，荒記俊一（1997）: 日本語版 POMS 手引き．金子書房，東京.

第 28 回健康医科学研究助成論文集
平成 23 年度 *pp.*26～35（2013.3）

高齢者の身体活動量向上による骨格筋細胞量向上とうつ傾向改善との関連

山 田 陽 介*,** 山 縣 恵 美* 木 村 みさか*

RELATIONSHIP BETWEEN SKELETAL MUSCLE CELL MASS, PHYSICAL ACTIVITY, AND DEPRESSION IN THE ELDERLY

Yosuke Yamada, Emi Yamagata, and Misaka Kimura

SUMMARY

Background: Depression is one of the major problems in the geriatric population and a major risk factor of suicide. Geriatric depression is related to low muscle strength, but it is not examined whether if it is because of low motivation of conducting physical examination or low skeletal muscle mass.

Purpose: The aims of this study were 1）to clarify the prevalence of geriatric depression in the community-dwelling elderly, 2）to examine the relationship between skeletal muscle cell mass, physical activity, muscle strength, and depression in the elderly, 3）to examine the effect of resistance training on skeletal muscle cell mass, muscle strength, and depression in the elderly.

Methods: Four sub-studies were conducted in this study. Study 1: Mailing survey for 13,294 elderly aged 65 and over. Depressive symptoms, physical function, physical activity were asked. In addition, physical activity was assessed by international physical activity questionnaire（IPAQ）. The prevalence of depression was calculated. The physical function, and physical activity were compared between depressive group and non-depressive group. Study 2: The relationship between skeletal muscle cell mass, physical activity, muscle strength, and depression. A total of 859 elderly were participated in the study. Physical function, muscle strength, and skeletal muscle cell mass were examined. The physical function, muscle strength, and skeletal muscle cell mass were compared between depressive group and non-depressive group. Study 3: Longitudinal analysis of the relationship between depression and physical function, muscle strength, and skeletal muscle cell mass. A total of 130 elderly were participated in the examinations both in 2010 and 2012. Muscle strength and skeletal muscle cell mass was compared between newly depressed group and still remain non-depressed group. Study 4: Forty elderly participated in a resistance exercise program during 12-week. Muscle strength and skeletal cell mass and depressive symptoms were assessed before and after the program.

Results: Study 1: For the independent, community-dwelling, care-free elderly, the depressive symptoms were observed at 29.5% of the population. For the long-term care need elderly, the depressive symptoms were observed at 68.0%. For the independent, care-free elderly, the individuals who had depressive symptoms showed significantly lower economic status, lower physical function, and lower physical activity compared with the individuals who had no depressive symptoms（$P < 0.001$）. Study 2: The measured physical function, muscle strength, and skeletal muscle cell mass were significantly lower in depressive group than in non-depressive group（$P < 0.01$）. Study 3: In the two-year longitudinal analysis, there was no significant difference were observed between newly depressed group and still-remain non-depressed group. It may be at least partly because of low number of participants. Study 4: After the

* 京都府立医科大学医学部看護学科 Department of Nursing, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan.
** 日本学術振興会特別研究員 Research Fellow, Japan Society for Promotion of Science.

12-wk resistance exercise program, muscle strength and skeletal cell mass and depressive symptoms were significantly improved（$P < 0.05$）.

Conclusion: The depressive group show not only lower muscle strength but also lower skeletal muscle cell mass compared with non-depressive group. It suggests that the muscle atrophy is associated with geriatric depression. Resistance exercise program may be effective for preventing depression in the elderly.

Key words: muscle cell mass, intracellular water, geriatric depression, muscle strength, physical activity.

緒　　言

我が国における自殺者数は 1998 年以降 13 年連続で年間 3 万人を超える深刻な状況であるが、驚くべきことにその約 4 割は高齢者が占めている。高齢者の自殺未遂や自殺の最たる原因は「うつ病」といわれる。近年、うつ病は、さまざまな年齢において増加傾向にあるが[17]、特に高齢者においては、老年期精神疾患のなかで極めて発症頻度が高いことが知られている[24]。老年期うつは、加齢や種々の疾患による身体機能・感覚機能の減退や、退職や子どもの自立による社会的役割の縮小などの喪失体験、死の意識などのさまざまな要因が複合的に関係し合って発症するといわれ、すべての高齢者に発症の可能性がある[23]。また、一般的に抑うつ状態では、日常生活におけるさまざまな活動に消極的となる。そのため、高齢者の場合は、うつによる活動量の減少が生じ、これにより身体機能や社会的・心理的機能の更なる低下を引き起こし、要支援・要介護状態へとつながりやすいと考えられる。逆に、身体活動がその後のうつ病や抑うつ状態発症の抑制に寄与しているかを調べた縦断研究では、身体活動量が多いものほど、うつ病や抑うつ状態発症頻度が低いことが明らかになっている。したがって、うつの発症を予防するには、日常の身体活動量を増加させておくことが有効であると考えられている。うつ病発症者に対する運動介入は、体力・抑うつ状態のいずれにも効果があったという報告[2,15,23]がある一方で、いずれにも効果がなかったという報告[22]や、効果はどちらか一方であったという報告[1,10]がある。これは例えば、うつ病患者に運動を強制しても、逆にそれが心理的負荷につながり、うつ病改善につながらないといったことなどが原因として考えられる。つまり、既にうつ病を発症している者については、運動介入の有効性が示唆されるものの、投薬やその他の各種療法と比較して、第一選択として推奨されるものではなく、対象者に応じて適切な指導が必要であると考えられる。

高齢者の活動能力を評価する指標の 1 つである体力とうつとの関連については、横断的調査[1,7]と縦断的調査[8]による報告がみられる。本田ら[7]は、横断的調査から、高齢者の歩行能力、開眼片足立ち、長座位体前屈の体力値が低い者にうつ傾向が認められると報告し、井出ら[8]は、3 年間の縦断的調査から、地域高齢者の歩行能力の維持が精神的健康に影響を及ぼすことを報告している。更に、高齢者においては歩行能力を支える下肢筋力がうつと関連し、また、運動介入による筋力向上が活力を高め、うつ改善につながるという研究結果が報告されている。886 人の 65 歳以上高齢女性を対象にした我々の研究でも、等尺性膝関節筋力、下肢筋パワーならびに有酸素能力が、運動習慣などと独立して抑うつ状態と関連していることが明らかになっている。

しかし、うつ傾向を示す者では、筋力や歩行能力などの身体機能テストに対して意欲が低いことが考えられ、そのことによって見かけ上の低筋力を示している可能性がある。この問題については、骨格筋量を測定することで、低意欲を主因とする低筋力ではなく、低筋量そのものがうつのリスクファクターであることを示す必要があるが、そのような研究は我々の知る限りみられない。そこで、本研究では、高齢者の骨格筋量・身体活動量とうつ傾向との関連を横断的および縦断的に調べ、更に運動教室参加者において、筋量増加とうつ傾向改善との関連性を明らかにすることを目的として、1）悉皆調査による地域高齢者におけるうつのハイリスク者の存在割合の調査、2）高齢者における骨格筋細胞量・身体活動量とうつ傾向との関連

の調査、3）高齢者のうつ症状の新規発症に関する前向き縦断調査、4）運動教室参加者における骨格筋細胞量増加とうつ傾向改善との関連性、の４点の調査を実施した。

方　　法

研究１　悉皆調査による地域高齢者におけるうつのハイリスク者の存在割合の調査

１．生活圏域ニーズ調査によるうつリスク保有者の状況調査

１）調査概要

亀岡市在住の65歳以上高齢者のうち、要介護３～５の重度要介護者を除く 19,424 人のなかから第１号被保険者 18,231 人（要支援１・２，要介護１・２を含む）を対象とし、郵送法による悉皆調査を行った。調査票は、厚生労働省が示した生活圏域ニーズ調査 89 設問に、京都府立医科大学と亀岡市との協議によって国際標準化身体活動質問票（international physical activity questionnaire; IPAQ）[6,21] による身体活動を評価する項目などを含む独自設問 15 項目を加えたものを作成した。調査期間は 2011 年７月 29 日～８月９日であった。調査の有効回答者数は 13,294 人であり 72.9% の有効回答率が得られた。

２）うつリスク保有者の判定方法

うつリスク保有者の判定方法は先行文献に従い[16,27]、ここ２週間についてのこころの状況について、①毎日の生活に充実感がない、②これまで楽しんでやれていたことが楽しめなくなった、③以前は楽にできていたことが今ではおっくうに感じられる、④自分が役に立つ人間だと思えない、⑤わけもなく疲れたような感じがする、の５項目について、「はい・いいえ」の２件法で回答してもらい、２項目以上該当する者をうつリスク保有者とした。

３）統計解析

うつリスク保有者の割合を要介護認定者と要介護認定者以外の一般高齢者（以下，自立高齢者とする）別に算出した。自立高齢者においては、うつリスク保有者群と非保有者群において生活の経済的苦しさ、身体機能、IPAQ による身体活動習慣の有無に有意差が認められるかについて、χ^2 検定を実施した。

２．老年期うつ病評価尺度によるうつ症状保有者状況調査

１）調査概要

１の生活圏域ニーズ調査回答者 13,294 人のうち、要介護認定者を除く 12,054 人のなかで、死亡・転居者等を除く 11,837 人を対象とし、より詳細なスクリーニングを実施するために、郵送法による追加調査を実施した。調査票は、国際的に最も使用されている老年期うつ尺度短縮版（geriatric depression scale 15 items; GDS-15）[25,29] やピッツバーグ睡眠質問票[4]、食事摂取頻度調査票等を含む 140 設問からなるものであった。調査期間は 2012 年２月 14 日～28 日とし、調査の有効回答者数は 8,357 人であり 70.6% の有効回答率が得られた。

２）うつ症状保有者の判定方法

うつ症状保有者の判定方法は先行文献に従い、GDS-15 にて６点以上の者をうつ症状保有者とした。そのうえで、うつ症状保有者の割合を算出した。

研究２　高齢者における骨格筋細胞量・身体活動量とうつ傾向との関連の調査

１．対象者

対象者は地域在住で要介護認定を受けていない 65 歳以上の自立高齢者 1,000 人以上とした。対象者には個別宅へのダイレクトメールにて、無料の身体機能測定会のお知らせと参加依頼を送った。最終的に配布したうち 28.1% の者が身体機能測定会に参加した。文書による同意を得たうえで測定に参加してもらった。本研究の統計分析の対象者は、すべての測定が欠損なく実施できた 859 人とした。

２．測定項目

身長は立位・裸足にて 0.1 cm 単位で、体重はできる限り軽装になった状態にて 0.1 kg 単位で実測した。身体機能テストバッテリーは、木村らが 1980 年代に開発し、30 年以上にわたって使用されている高齢者向け身体機能テストバッテリーを用いた[14]。アメリカ国立老化研究所（National Institute on Aging; NIA）の Ingram 博士らが提唱する老化バイオマーカーの探索法[12] に従って、７年

間の縦断研究データの解析から抽出された項目[13]の測定を中心に実施した。測定方法に関する詳細は、我々の先行研究[13]に記述している。

等尺性膝関節伸展筋力の随意最大発揮筋力は、脚筋力測定台にテンションメーターを取り付けた装置（TKK5710e，竹井機器社製，新潟）を用いて膝関節角度 90° で座位にて測定した。詳細は我々の先行研究に記述している[13,28]。口頭により教示を行い、測定方法に慣れるよう練習を数回実施したのちに最大発揮で膝関節伸展動作を行ってもらった。1 分以上の休憩を挟み 2 回の測定を実施し良いほうの値を記録した。測定された発揮筋力に下腿長を乗じてトルク［Nm］を算出した。左右の筋力の平均値を求めた。

筋細胞量は先行研究にならい[11]、部位別多周波生体電気インピーダンス法（segmental multi-frequency bioelectrical impedance analysis; S-MFBIA）を用いて測定した。S-MFBIA の原理の詳細については我々の先行研究に記述している[28]。装置は Miyatani et al.[19]の装置を改良したもの（京都製）を用いた。同機器は 2 種類の誘導法（遠位誘導法，近位誘導法）によって各部位の区間抵抗値を算出できる。測定は電気抵抗に影響のない布製マットの上で、仰臥位にて行った。この姿勢による10分の安静後に 2 回（遠位誘導法と近位誘導法）測定した。先行研究にならい[3,11,28]、多周波法に基づく生体電気インピーダンス法により出力された抵抗値から、細胞内液量（Intracellular water; ICW）指標を算出した。本研究で用いた機器とは異なるが、生体電気インピーダンス法で測定した当該区間の抵抗値と、MRI を用いて測定した各筋体積が相関係数 0.9 以上の直線関係にあることが報告されている[19]。そのなかでも ICW 指標は、骨格筋組織中の細胞外液を除いた筋細胞量に関連し、筋力をよく反映した指標であることが報告されている[28]。うつ症状の有無は先述の GDS-15 にて調査し、6 点以上の者をうつ症状保有者とした。

3．統計解析

結果は平均値 ± 標準偏差で示した。うつ症状保有者群と非保有者群間の差については、一元配置分散分析（ANOVA）および性、年齢で調整した共分散分析（ANCOVA）を用いて検討した。

研究 3　高齢者のうつ症状の新規発症に関する前向き縦断調査

1．対象者

対象者は、京都府立医科大学の体育館で、毎年 5 月の日曜日に開催している高齢者向け体力・身体機能測定会の参加者とした。例年 400 人以上の参加があるが、本研究で対象としたのは、2010 年度の体力測定会で多周波法に基づく生体電気インピーダンス法による筋細胞量測定に参加した 309 人のうち、2012 年度の測定会に再度来訪し、2010 年度にうつ症状非保有者であった者で、2012 年度の GDS-15 を完全に回答した 130 人を対象とした。

2．測定項目

測定項目は、研究 2 とほぼ同様の内容であるが、筋細胞量はより詳細に評価するために上肢と下肢に分けてそれぞれを測定した。

3．統計解析

まず、2010 年度の参加者 309 人を GDS-15 によるうつ症状保有者と非保有者に分けて、両群間の差を、性、年齢で調整した ANCOVA を用いて検討した。更に、2012 年度の測定会に再度来訪し、2010 年度にうつ症状非保有者であった者で、2012 年度の GDS-15 を完全に回答した 130 人を、2012 年度のうつ症状の有無によって 2 群に分けて、両群間の差を、性、年齢で調整した ANCOVA を用いて検討した。

研究 4　運動教室参加者における骨格筋細胞量増加とうつ傾向改善との関連性

1．対象者

対象者は、定期的に開催している運動教室参加者のうち 40 人とした。運動教室は週 1 回の自重負荷のレジスタンストレーニング教室と、それを毎日自宅で行うプログラムであった。トレーニング実施期間は 12 週間であった。

2．測定項目

測定項目は、研究 3 と同様であった。

3．統計解析

結果は平均値 ± 標準偏差で示した。トレーニング前とトレーニング後の値を対応のある t 検定で比較した。

なお、本研究のすべては京都府立医科大学倫理

委員会の承認を受けて実施した（承認番号：E-363，371および372）。

結　　果

研究１　悉皆調査による地域高齢者におけるうつのハイリスク者の存在割合の調査

１．生活圏域ニーズ調査によるうつリスク保有者の状況調査

有効回答者 13,294 人のうち、33.1％（4,397 人）が 5 項目中 2 項目以上該当するうつリスク保有者であった。女性 35.3％、男性 30.3％ であり、大きな差ではないが有意な差が認められ、女性で高値を示した（$P < 0.001$）。要介護認定者（要支援 1・2，要介護 1・2）ではうつリスク保有者の割合が 68.0％ と高率に認められた。介護を受けていない自立高齢者では 29.5％ であった。以後は、要介護認定者を除いた 12,054 人を対象として分析を進めた。表 1 には、うつリスク保有者群と非保有者群における身体機能、身体活動習慣の特徴を示した。表には、欠損値は除外したうえで、該当すると答えた人数の割合を示している。その結果、うつリスク保有者群では、生活が苦しく、移動機能が低下しており、前年に比べ外出の機会が減り、外出を控える傾向にあり、散歩、散歩以外の運動、身体活動の習慣が少ないことを報告する傾向が有意であった（すべて $P < 0.001$）。これらの結果は、両群の性別や年齢で調整しても変わらなかった。

２．GDS-15 によるうつ症状保有者状況調査

上記生活圏域ニーズ調査における有効回答者のうち、介護を受けていない自立高齢者を対象に行った追加調査では、8,357 人から回答が得られた（回答率70.6％）。老年期うつのスクリーニング方法として国際的に用いられている GDS-15 を用いた結果、33.0％ がうつ症状保有者と判定された。

研究２　高齢者における骨格筋細胞量・身体活動量とうつ傾向との関連の調査

分析対象となった 859 人のうち、うつ症状保有者は 120 人であり、対象の 14.0％ であった。表 2 に GDS-15 によるうつ症状保有者群と非保有者群における筋細胞量、筋力、身体機能の平均値と標準偏差を示す。うつ症状保有者群は、非保有者群と比べて、等尺性膝関節伸展力、握力、垂直跳

表 1．生活圏域ニーズ調査回答者のうち、介護認定を受けていない自立高齢者 12,054 名におけるうつリスク保有者群と非保有者群の身体機能、身体活動習慣の特徴

Table 1. Physical function and physical activity of the community-dwelling elderly with/without depression risk（n = 12,054）.

	Depression risk		*P* value
	No	Yes	
n	8,500	3,554	
（以下，該当すると答えた人数の割合を％で示す）			
現在の暮らしが苦しい	17.4	29.5	< 0.001
階段を手すりを使わずに昇っている	63.5	40.6	< 0.001
椅子から腕を使わずに立ち上がれる	84.3	62.8	< 0.001
15 分以上続けて歩いている	84.9	67.8	< 0.001
5 m 以上歩ける	98.3	91.3	< 0.001
週に 1 回以上外出している	93.4	83.2	< 0.001
昨年に比べて外出の回数が減った	23.4	58.3	< 0.001
外出を控えている	16.0	50.4	< 0.001
買い物で外出するのが週 1 回未満である	9.2	17.3	< 0.001
散歩で外出するのが週 1 回未満である	19.3	30.9	< 0.001
健康のための散歩をしている	50.1	37.6	< 0.001
散歩以外のスポーツや運動・体操をしている	36.5	20.6	< 0.001
強い身体活動をしている	24.8	14.0	< 0.001
中等度の身体活動をしている	38.2	21.4	< 0.001

表 2．GDS-15 によるうつ症状保有者群と非保有者群における筋細胞量、筋力、身体機能
Table 2. Muscle strength, physical function, muscle cell mass index of the elderly with/without depressive symptoms assessed by GDS-15.

	Depressive symptoms		Main effect *P* value	Effect size d
	No	Yes		
n	739	120		
Knee extension strength（kg）	31.7 ± 11.3	29.1 ± 10.9	0.002	0.24
Grip strength（kg）	27.6 ± 7.8	26.3 ± 8.4	0.009	0.16
Vertical jump（cm）	18.9 ± 6.3	17.4 ± 5.7	0.006	0.25
Chair stand test（s/5 times）	7.9 ± 2.1	8.6 ± 2.6	0.003	−0.28
Timed up and go（s）	7.0 ± 1.3	7.5 ± 1.7	0.001	−0.30
Muscle cell mass index（kg）	18.6 ± 3.6	17.9 ± 3.1	< 0.001	0.21

Mean ± SD. GDS-15; geriatric depression scale 15 items.
Main effect was calculated by ANCOVA adjusted by sex and age.
Muscle cell mass index was assessed by segmental multi-frequency bioelectrical impedance analysis.

表 3．毎年開催の体力測定会参加者の 2010 年度データ
GDS-15 によるうつ症状保有者群と非保有者群の比較（ベースライン時の特徴）
Table 3. Baseline characteristics of muscle strength, physical function, muscle cell mass index of the elderly with/without depressive symptoms assessed by GDS-15.

	Depressive symptoms		Main effect *P* value	Effect size d
	No	Yes		
n	262	47		
Knee extension strength（kg）	24.5 ± 8.5	20.6 ± 7.0	0.003	0.50
Grip strength（kg）	25.5 ± 7.5	21.5 ± 5.1	0.002	0.63
Vertical jump（cm）	24.9 ± 7.6	20.8 ± 6.9	0.002	0.57
Muscle cell mass index of upper limbs（kg）	1.32 ± 0.44	1.06 ± 0.28	< 0.001	0.72
Muscle cell mass index of lower limbs（kg）	4.24 ± 1.27	3.63 ± 1.02	0.003	0.53

Mean ± SD. GDS-15; geriatric depression scale 15 items.
Main effect was calculated by ANCOVA adjusted by sex and age.
Muscle cell mass index was assessed by segmental multi-frequency bioelectrical impedance spectroscopy.

びといった筋力、筋パワーの指標が有意に低く、チェアスタンドテストやタイムアップ＆ゴーテストのような移動動作時間が有意に長い値を示した。それに加えて、BIS 法によって求めた筋細胞量指標も有意に低い値を示した。この結果は、性、年齢で調整した ANCOVA によっても同様であった。

研究 3　高齢者のうつ症状の新規発症に関する前向き縦断調査

2010 年度のデータを横断的に分析したものを表 3 に示した。分析対象となった 309 人のうち、うつ症状保有者は 47 人であり、対象の 15.2% であった。うつ症状保有者群は、非保有者群と比べて、等尺性膝関節伸展力、握力、垂直跳びといった筋力、筋パワーの指標が有意に低く、上肢および下肢の筋細胞量指標が有意に低い値を示した。この結果は、性、年齢で調整した ANCOVA によっても同様であった。

縦断的に分析した結果を表 4 に示した。分析対象となった 130 人のうち、2012 年度に新たにうつ症状保有者となった者は 13 人であり、10.0% であった。新規のうつ症状の有無によって 2 群に分け、2010 年度のベースライン値を比較したところ、両群に有意な差は認められなかった。

研究 4　運動教室参加者における骨格筋細胞量増加とうつ傾向改善との関連性

表 5 に運動教室参加者 40 人の身体特徴を示した。12 週間のトレーニングの結果、等尺性膝関節伸展力、垂直跳び、下肢筋細胞量指標に有意な増加が認められた（$P < 0.05$）。GDS-15 の平均点

表 4．2010 年度にうつ症状非保有者群だった者のうち、2012 年度にうつ症状を新たに保有した群（新規うつ症状保有者群）と、引き続き 2012 年度も非保有者群のベースライン時の身体特徴

Table 4. Baseline characteristics of muscle strength, physical function, muscle cell mass index of the elderly with/without new-onset depressive symptoms after two years.

	New-onset depressive symptoms		Main effect *P* value	Effect size d
	No	Yes		
n	117	13		
Knee extension strength（kg）	25.3 ± 8.8	23.2 ± 6.7	0.723	0.27
Grip strength（kg）	26.0 ± 7.8	22.7 ± 4.3	0.328	0.55
Vertical jump（cm）	25.0 ± 7.4	20.4 ± 5.6	0.091	0.71
Muscle cell mass index of upper limbs（kg）	1.38 ± 0.47	1.20 ± 0.28	0.339	0.48
Muscle cell mass index of lower limbs（kg）	4.21 ± 1.35	4.14 ± 1.10	0.739	0.06

Mean ± SD.
Main effect was calculated by ANCOVA adjusted by sex and age.
Muscle cell mass index was assessed by segmental multi-frequency bioelectrical impedance spectroscopy.

表 5．運動教室参加者 40 名の身体特徴

Table 5. Muscle strength, physical function, muscle cell mass index, and GDS-15 of the elderly who participated in an exercise intervention.

	Pre intervention	Post intervention
Knee extension strength（kg）	22.3 ± 7.9	24.4 ± 7.5 *
Grip strength（kg）	24.5 ± 8.0	24.9 ± 8.2
Vertical jump（cm）	22.2 ± 7.5	24.9 ± 7.1 *
Muscle cell mass index of upper limbs（kg）	1.40 ± 0.52	1.42 ± 0.48
Muscle cell mass index of lower limbs（kg）	4.00 ± 1.17	4.31 ± 1.05 *
GDS-15	3.87 ± 9.38	3.05 ± 8.56 *

Mean ± SD. GDS-15; geriatric depression scale 15 items.
Muscle cell mass index was assessed by segmental multi-frequency bioelectrical impedance spectroscopy.
* $P < 0.05$, paired t-test.

は有意な減少が認められた（$P < 0.05$）。

考　　察

A．地域高齢者におけるうつリスク保有者・うつ症状保有者の割合

まず、最初に郵送法による悉皆調査によって、地域高齢者におけるうつリスク保有者・うつ症状保有者の割合を調査した。要介護 3 ～ 5 の重度要介護者を除くすべての 65 歳以上高齢者に郵送法による調査を行ったところ、72.9% の高い有効回答率が得られ、おおよそ母集団を反映した調査が実施できたと判定できる。この調査は 5 項目の質問による簡易な調査である。結果として、うつリスク保有者は集団全体で 33.1% を占めていた。要介護認定者（要支援 1・2，要介護 1・2）ではうつリスク保有者の割合が 68.0% と高率に認められ、介護を受けていない自立高齢者では 29.5% であった。

介護を受けていない自立高齢者についてはより詳細な調査である GDS-15 を追加郵送調査で実施した。この調査の有効回答率は 70.6% であり、こちらも高い有効回答率が得られ、おおよそ母集団を反映した調査が実施できたと判定できる。この調査ではうつ症状保有の有無により詳細な GDS-15 を用いたが、33.0% がうつ症状保有者と判定された。この割合は、上記の 5 項目による簡便な調査の結果である 29.5% と近い数値を示しており、両者の調査から、本研究の母集団（亀岡市在住の 65 歳以上の介護を受けていない自立高齢者）においては、約 30% 程度の者が、自覚的なうつ症状を有していることが明らかになった。このような悉皆調査で、うつ症状を有している者の割合を明らかにした研究は我々の知る限りほとんどなく、この数値は大変貴重なデータであると

考えられる。本研究の結果からわかることは、地域の自立高齢者の約 3 分の 1 が、なんらかのうつ症状を保有しているということである。

B．身体活動・身体機能とうつリスクの有無との関連

次に、生活圏域ニーズ調査回答者のうち、介護認定を受けていない自立高齢者 12,054 人におけるうつリスク保有者群と非保有者群の身体機能、身体活動習慣の特徴を郵送調査の回答から調べた。その結果、うつリスク保有者群では、生活が苦しく、移動機能が低下しており、前年に比べ外出の機会が減り、外出を控える傾向にあり、散歩、散歩以外の運動、身体活動の習慣が少ないことを報告する傾向が有意であった。これらの結果は、両群の性別や年齢で調整しても変わらなかった。このことは、うつリスク保有者群では、非保有者群に比べて、大幅に身体機能が低下しており、身体活動量が少ないということを示している。しかし、この調査はあくまで郵送法による自己申告データであるため、実際の調査を行う必要があるため、研究 2 を実施した。

C．身体機能・骨格筋細胞量とうつ症状の有無との関連

研究 2 では、ダイレクトメールにて、無料の身体機能測定会のお知らせと参加依頼を送り、身体機能測定会参加者を対象に、身体機能・骨格筋細胞量とうつ症状の有無との関連を調べた。分析対象の 859 人のうち、うつ症状保有者は 120 人であり、対象の 14.0% であった。うつリスク保有者は、先述の外出を控えているなどと答えた者が有意に高率に存在し、そのような者が身体機能測定会に参加していないことが、うつ症状保有者の割合が低い理由として考えられる。更に、よりうつ症状が重い者ほど、このような身体機能測定会には参加しないことが推察される。したがって、本研究での対象者は特にうつ症状保有者群において、症状の軽度の者を対象にしていることが考えられるが、それでもうつ症状保有者群は、非保有者群と比べて、等尺性膝関節伸展力、握力、垂直跳びといった筋力、筋パワーの指標が有意に低く、チェアスタンドテストやタイムアップ＆ゴーテストのような移動動作時間が有意に長い値を示した。それに加えて、BIS 法によって求めた筋細胞量指標も有意に低い値を示した。このことは、うつ症状保有者群が、低筋力、低身体機能であることを示していると同時に、筋力だけでなく、筋細胞量そのものも低いことを示している。うつ症状保有者群で低筋量を示すというデータは我々の知る限り見当たらず、本研究で初めて示された。この結果は、うつ傾向を示す者では、身体機能テストに対して意欲が低いことによって、見かけ上の低筋力を示しているだけでなく、低筋量そのものがうつと関連している可能性を示唆している。このことは、研究 3 の 2010 年度の横断分析の結果でも同様にサポートされており、うつ症状保有者群では、低筋力に加え、低筋量であることが追認された。

D．縦断データによるうつ症状発症リスクと身体機能・骨格筋細胞量との関連

2010 年度に筋細胞量測定を行い当該時点においてうつ症状非保有者であった 262 人のうち、2012 年度に追跡できた者は 130 人であった。2012年度に新たにうつ症状保有者となった者は 13 人であり、10.0% であった。新規のうつ症状の有無によって 2 群に分け、2010 年度のベースライン値を比較したところ、両群に有意な差は認められなかった。これは、新規のうつ症状保有者が 13 人と少なかったことが 1 つの理由として考えられる。なお、効果量としては握力、垂直跳び、上肢筋細胞量指標は中程度の大きさを示していた。したがって、サンプルサイズの計算に基づくと、縦断研究対象者数を少なくとも 3 倍に増やすか、追跡期間を長くすることで、有意差が認められるかもしれない。少なくとも、本研究においては、縦断研究で、低筋量の者が将来のうつ発症のリスクを高めるかどうかについては検証できなかった。

E．運動教室参加による身体機能・骨格筋細胞量・うつ症状の変化

週 1 回の自重負荷のレジスタンストレーニング教室と、それを毎日自宅で行うプログラムの運動教室を実施したところ、等尺性膝関節伸展力、垂直跳び、下肢筋細胞量指標に有意な増加が認められ、更に GDS-15 の平均点は有意な減少が認められた。このことは、筋力を増強させるような運動

プログラムがうつ症状を改善させる効果がある可能性を示唆している。しかしながら、本研究のプログラムにはレジスタンストレーニングプログラムだけでなく、ストレッチや簡単な体操などが組み合わされていることや、毎週、運動指導スタッフとかかわったり、教室で参加者同士がコミュニケーションをとったりすることが含まれており、そのことによるうつ症状改善の効果の可能性もある。したがって、筋力増強のみがうつ症状を変化させる要因であったかの特定はできず、今後、ランダム化比較試験において、対照群にストレッチや体操、コミュニケーションプログラムを含めた教室を開催し、それとレジスタンストレーニングプログラムとの比較を行う必要があるだろう。

総　　括

本研究の結果、地域高齢者では軽～中度の要介護高齢者で3分の2、介護認定を受けていない自立高齢者で3分の1が、うつ症状保有者であることが明らかになった。これは非常に大きな割合であり、自殺者が年間3万人を超えるなかで、その約4割は高齢者であり、その最たる原因はうつ病と考えられていることからも、老年期うつに対する予防・改善の施策が非常に重要であるといえる。うつ症状保有者では、低身体機能、低筋力を示していたが、同時に低筋細胞量を示しており、このことは単に意欲の低下によって測定される筋力が低値を示しているのではなく、骨格筋量が低いことが低筋力を惹起していることを表している。更に、週1回の自重負荷のレジスタンストレーニング教室と、それを毎日自宅で行うプログラムの運動教室を実施したところ、筋力・筋細胞量の増加に加え、うつ症状の改善が認められた。今後、ランダム化比較試験などを積み重ねていくことで、老年期うつに対する予防・改善の施策の1つとして、筋力増強プログラムの有用性を証明する必要がある。

謝　　辞

本研究の実施にあたり、協力してくださいました参加者に厚くお礼申し上げます。また、亀岡市高齢福祉課のスタッフ、京都府立医科大学木村みさか研究室のスタッフには献身的なサポートをいただきました。本研究は公益財団法人明治安田厚生事業団第28回健康医科学研究助成の支援を賜りました。ここに記して深謝いたします。

参 考 文 献

1）浅井英典，神野宏司（2010）: 特定および一般高齢者の体力および精神的状況の相違と運動指導がもたらす効果についての検討．愛媛大学教育学部保健体育紀要，**7**，11-20.

2）浅井英典，新開省二，井門恵理子（2001）: 虚弱高齢者のQOLに対する短期間の定期的な運動指導の有効性．体育学研究，**46**，269-279.

3）Bartok C, Schoeller DA（2004）: Estimation of segmental muscle volume by bioelectrical impedance spectroscopy. J Appl Physiol, **96**, 161-166.

4）Buysse DJ, Reynolds Iii CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ（1989）: The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research. Psychiatry Res, **28**, 193-213.

5）Camacho TC, Roberts RE, Lazarus NB, Kaplan GA, Cohen RD（1991）: Physical activity and depression: evidence from the Alameda County Study. Am J Epidemiol, **134**, 220-231.

6）Craig CL, Marshall AL, Sjostrom M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, Pratt M, Ekelund U, Yngve A, Sallis JF, Oja P（2003）: International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. Med Sci Sports Exerc, **35**, 1381-1395.

7）本田春彦，仙道美佳子，高橋絵理，平田ちあき，植木章三（2004）: 地域在宅高齢者における身体機能と抑うつ傾向の関連性．保健福祉学研究，**3**，51-61.

8）井出幸二郎，畑山知子，長野真弓，畝　博，熊谷秋三（2010）: 地域在住高齢者における体力と精神的健康との関連性．第25回健康医科学研究助成論文集，11-19.

9）井口　茂，松坂誠應，北谷正浩，山本和儀（2007）: 在宅虚弱～要介護高齢者に対する転倒予防プログラムの検討―転倒ハイリスク者に対するアプローチ―．地域医療，**44**（3），393-398.

10）井口　茂，松坂誠應，陣野紀代美（2007）: 在宅高齢者に対する転倒・骨折予防教室の介入効果について―転倒経験者と非転倒経験者の比較から―．保健学研究，**19**（2），13-19.

11）池永昌弘，山田陽介，三原里佳子，吉田智恵，藤井慶輔，森村和浩，平野雅巳，江西浩一郎，進藤宗洋，清永　明（2012）: 中敷に重量負荷した靴の運動介入が高齢者の下肢筋量および歩容に及ぼす影響．体力科学，**61**，469-477.

12）Ingram DK, Nakamura E, Smucny D, Roth GS, Lane MA（2001）: Strategy for identifying biomarkers of aging in long-lived species. Exp Gerontol, **36**, 1025-1034.

13）Kimura M, Mizuta C, Yamada Y, Okayama Y, Nakamura E（2011）: Constructing an index of physical fitness age for Japanese elderly based on 7-year longitudinal data: sex differences in estimated physical fitness age. Age, **34**, 203-214.
14）木村みさか，平川和文，奥野　直，小田慶喜，森本武利（1989）: 体力診断バッテリーテストからみた高齢者の体力測定値の分布および年齢との関連．体力科学，**38**，175-185.
15）神野宏司，杉本錬堂，塩田尚人，荒尾　孝（2005）: 地域在宅要介護高齢者に対する生活機能改善プログラムが身体的・精神的生活機能に及ぼす効果．体力研究，**103**，1-9.
16）厚生労働省（2009）: 介護予防のための生活機能評価に関するマニュアル（改訂版）．「介護予防のための生活機能評価に関するマニュアル」分担研究班（主任研究者 : 鈴木隆雄）.
17）厚生労働統計協会編（2011）: 国民衛生の動向．厚生の指標，**58**（9），445.
18）Lampinen P, Heikkinen RL, Kauppinen M, Heikkinen E（2006）: Activity as predictor of mental well-being among older adults. Aging Ment Health, **10**（5）, 454-466.
19）Miyatani M, Kanehisa H, Masuo Y, Ito M, Fukunaga T（2001）: Validity of estimating limb muscle volume by bioelectrical impedance. J Appl Physiol, **91**, 386-394.
20）森川千鶴子，梯　正之（2006）: 地域高齢者における生活習慣と抑うつ状態・性格傾向との関連．広島大学保健学ジャーナル，**5**（2），53-61.
21）村瀬訓生，勝村俊仁，上田千穂子，井上　茂，下光輝一（2002）: 身体活動量の国際標準化― IPAQ 日本語版の信頼性，妥当性の評価―．厚生の指標，**49**，1-9.
22）中村一平，奥田昌之，鹿毛治子，國次一郎，杉山真一，芳原達也（2005）: うつ傾向と高齢者の身体機能の変化．体力・栄養・免疫学雑誌，**15**（2），145-147.
23）野村総一郎，中村　純，青木省三，朝田　隆，水野雅文編（2011）: 多様化したうつ病をどう診るか（精神科臨床エキスパート）．98-102，医学書院，東京.
24）大内尉義，秋山弘子編（2010）: 新老年学．第 3 版，1187，東京大学出版社，東京.
25）Sheikh JI, Yesavage JA（1986）: Geriatric depression scale（GDS）: Recent evidence and development of a shorter version. Clin Gerontol, **5**, 165-173.
26）Strawbridge WJ, Deleger S, Roberts RE, Kaplan GA（2002）: Physical activity reduces the risk of subsequent depression for older adults. Am J Epidemiol, **156**, 328-334.
27）遠又靖丈，寶澤　篤，大森（松田）芳，永井雅人，菅原由美，新田明美，栗山進一，辻　一郎（2011）: 1 年間の要介護認定発生に対する基本チェックリストの予測妥当性の検証 : 大崎コホート 2006 研究．日本公衛誌，**58**，3-13.
28）Yamada Y, Schoeller DA, Nakamura E, Morimoto T, Kimura M, Oda S（2010）: Extracellular water may mask actual muscle atrophy during aging. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, **65A**, 510-516.
29）Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, Leirer VO（1982）: Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. J Psychiatr Res, **17**, 37-49.

第 28 回健康医科学研究助成論文集
平成 23 年度 *pp*.36～43（2013.3）

習慣的運動による「うつ症状」治療効果の検討

山　本　　亮*　　水　　源*　　加　藤　伸　郎*

ASSESSMENT OF THE THERAPEUTIC EFFECT OF HABITUAL EXERCISE ON DEPRESSIVE BEHAVIOR

Ryo Yamamoto, Yuan Shui, and Nobuo Kato

SUMMARY

Background: Therapeutic effects of habitual exercise on mental health are often reported in clinical studies. However the basic mechanisms of therapeutic effects are largely remain unknown. Anterior cingulate cortex plays significant role in emotion, fear processing, pain sensation and mood disorders. In some human study, the hyperexcitability of anterior cingulate cortex in depressive state subjects was reported. We recently reported that the activity of anterior cingulate cortex is enhanced in depression model mice, and the hyperexcitability accompanying with anxietic behavior are treated by anti-depressant or repetitive transcranial magnetic stimulation（TMS）therapy. Thus, we hypothesize that habitual exercise alters the neural activities of anterior cingulated cortex.

Purpose: To elucidate the therapeutic effect of habitual exercise on depressive state, we investigate the effect on the axietic behavior and neural activities of anterior cingulate cortex.

Methods: Subjects are C57/BL6 mice or Homer1a knock out mice. The depressive state model animals are prepared by repetitive forced swimming or restraint stress. To estimate the depressive states of animals, we adopt open field test. For habitual exercise, treadmill running was adopted. Repetitive TMS was given daily for 5 sec period in 15 Hz. To test the activity of anterior cingulate cortex neurons, the brain slices are made from animals and the neural activity are recorded with patch clamp technique.

Results: Habitual exercise reduced the anxiety related behavior induced by repetitive forced swimming in C57/BL6 mice. TMS failed to reduce the anxiety related behavior, however TMS partially treated the stress induced depressive-like behavior. Habitual exercise also restored the enhanced neural activities in anterior cingulate cortex induced by chronic restraint stress in Homer1a knock out mice. Even though, in Homer1a knock out mice, the anxiety related behavior was not reduced and the action potential half width was not reduced by habitual exercise.

Key words: anterior cingulate cortex, habitual exercise, stress.

緒　　言

習慣的運動が「うつ症状」の治療に有効であるという臨床結果が多数報告されている[5,11]。しかし、その機序は未だ不明である。習慣的運動の治療効果の作用点としては、海馬、大脳皮質運動野、前頭前野等が想定しうる。なかでも前頭前野内側基底部に存在する前帯状回は「うつ症状」とのかかわりが強く示唆されている部位である。人のfMRI 実験で、「うつ症状」を呈する被験者の前帯状回の活動が上昇していることが報告されている[1]。この、うつ症状に伴う前帯状回の過興奮はうつ治療の過程で元に戻ることも報告されている[2,3]。

* 金沢医科大学医学部生理学Ⅰ　Department of Physiology, School of Medicine, Kanazawa Medical University, Ishikawa, Japan.

人における前帯状回はげっ歯類では前帯状皮質であり前頭前野内側部に存在する。げっ歯類の前帯状皮質も人と同様「うつ症状」と強くかかわっている。マウスの慢性ストレス実験においても、「うつ－不安」行動に伴う前帯状皮質の興奮性増加が確認されており、前帯状皮質過興奮の原因としてはGABA伝達の低下などが報告されている[8]。

それに加えて我々は近年、錐体細胞の電気特性の変化による興奮性の増強を発見した。また同時に活動電位幅の延長も観察された。この細胞特性の変化による興奮性増強は経頭蓋反復磁気刺激療法（transcranial magnetic stimulation; TMS）によって、「うつ－不安」行動の減少とともに元に戻った[16]。この事実は、前帯状皮質の細胞特性の変化による興奮性増強が「うつ－不安」行動と相関があることを示している。

また我々はうつ症状と関連して Homer1a 蛋白にも注目している。Homer1a は transient early gene であり、活動依存的に Homer1a 蛋白が生成される[4]。Homer1a は Homer1b/c が形成するシナプス後膜蛋白複合体に作用しシナプス伝達を調節することが知られているが[4,7,15,18]、それに加えて、カルシウムチャネルや BK チャネルを調節することを我々は明らかにしてきた[9,14,20,21]。BK チャネルは活動電位幅に大きく貢献しているチャネルであり、今回注目する前帯状皮質での活動電位幅変化と大きく関連すると思われる。

本研究では、習慣的運動による抗うつ作用が、他の治療法と同様に、前帯状皮質の過興奮を抑える働きがあるかどうかを調べる。そのためにうつモデルマウスを作成し、習慣的運動による治療を行う。更に既存の治療法である TMS と組み合わせ比較することで、両者の治療効果の違いや相乗効果について調べる。また Homer1a 蛋白と活動電位幅の関連が想定されるので、Homer1a ノックアウトマウスを用いて同様にうつモデルマウスを作成し、習慣的運動による治療を行う。更に、前帯状皮質から電気生理記録を行うことで、神経回路レベルでの習慣的運動の作用を明らかにする。

方　　法

A．実験動物

C57/BL6 マウス（雄, 8〜12 週齢）と Homer1a ノックアウトマウスを行動実験および電気生理実験に用いる。実験動物の扱いは日本生理学会ガイドラインに則って行う。

B．行動実験

1）実験スケジュール 1

実験には雄の C57/BL6マウス（ 8 〜12 週齢）を用いる。強制水泳を連続 5 日間行い、その後、非運動群（FS 群 n = 13）、習慣的運動群（FS+EX 群 n = 13）、TMS 群（FS+TMS 群 n = 4 ）、TMS 習慣的運動群（FS+TMS&EX 群 n = 4 ）の 4 群に分ける。FS+EX 群はこの後 3 週間トレッドミル運動（20 分, 10 m/min）を行い、FS+TMS 群はこの後 3 週間 TMS（ 5 秒, 15 Hz）を受ける。FS+TMS&EX 群は両方を行う。27 日目にオープンフィールド試験を行い、別に用意した強制水泳を行っていないナイーブ群（n = 23）とで不安行動を比較する。28 日目に再度強制水泳試験を行う。

2）実験スケジュール 2

実験には雄の Homer1a ノックアウトマウス（ 8 〜12 週齢）を用いる。拘束ストレスを 1 週間与え、非運動群（restrained 以下 R 群 n = 24）、習慣的運動群（R+EX 群 n = 11）の 2 群に分ける。R+EX 群は拘束 1 日目から 8 日間トレッドミル運動を行う。 9 日目にオープンフィールド試験を行い、別に用意した拘束ストレスを受けていないコントロール群（n = 26）とで不安行動を比較する。その後前帯状皮質 V 層錐体ニューロンの電気生理学特性を比較した。

3）強制水泳

強制水泳には直径 24 cm の円筒を用い 25℃の水を深さ 30 cm まで入れて使用する。Porsolt の強制水泳試験[12,13] の変法を行う。マウスは 5 日間連続で 1 日当たり 10 分間の強制水泳を受ける。その後、28 日目に再度強制水泳試験を受ける。マウスの行動をビデオ撮影し PC に取り込んだ後、ビデオ解析ソフト（Any-maze, Stoelting）で水泳距離と不動時間を計算する。

4）拘束ストレス

50 ml のコーニングチューブで拘束し、1 日当たり 2 時間の拘束を 1 週間行う。

5）オープンフィールド試験

直径 80 cm、高さ 45 cm のフィールドを用いる。実験明度は 7.4 lux で行う。中心部と辺縁部とに面積を等分する。マウスの 5 分間の探索行動をビデオ撮影し、PC でビデオ解析ソフトを用いて中心部通過率、中心部滞在時間率、総移動距離を計算する。

6）習慣的運動

習慣的運動にはトレッドミル走行を用いる。強制水泳実験時には 1 日当たり 20 分（10 m/min）で 3 週間、拘束ストレス時には 1 日当たり 30 分（10 m/min）で 8 日間の運動を行う。

7）TMS

TMS は前頭葉を標的として 1 日当たり 5 秒、15 Hz で行う。

C．電気生理実験

行動実験に用いられたマウスから前帯状皮質を含む脳切片（300〜400 μm）を作成する。スライス作成にはマイクロスライサー（Pro 7, Dosaka）を用い、氷冷スクロースリンゲル液中で薄切する。その後、脳スライスはノーマル ACSF（124 NaCl, 3.0 KCl, 2.5 $CaCl_2$, 2.0 $MgSO_4$, 1.3 NaH_2PO_4, 26 $NaHCO_3$, and 20 glucose）内で 1 時間保つ。電気記録は 30℃のノーマル ACSF 中で行う。すべての溶液は 95% 酸素と 5 % 二酸化炭素の混合ガスを飽和させて用いる。

パッチクランプ電気記録は顕微鏡下で前帯状皮質 V 層錐体ニューロンを確認して行う。膜電位が −55 mV より深いニューロンからのみ記録を行う。ガラス電極内液（130 K-gluconate, 10 KCl, 2 $MgCl_2$, 2 Na-ATP, 0.4 Na-GTP, 0.2 EGTA, 10 HEPES, 5 K_2-Phosphocreatine）に KOH を加えて pH を 7.2〜7.4 に合わせて用いる。Liquid junction potential の補正は行っていない。

パッチクランプ電気記録には Multiclamp700A（molecular device）を用いる。記録は Digidata1322 と pClamp9（molecular device）を用いて10 kHz でデジタル化する。

細胞の興奮性を評価するために 50 〜 400 pA、500 ms の電流注入を行う。また活動電位幅を比較するため 100 Hz で 1 nA、5 ms の電流注入を 5 回行う。

D．統計処理

オープンフィールド試験におけるコントロール群との比較には unpaired t-test を用いる。治療要因の比較には ANOVA test を行いその後に unpaired t-test を行う。電気生理実験では ANOVA test を行い、その後各パラメータに関して群間で unpaired t-test を行う。$P < 0.05$ を統計的有意とする。

結　　果

A．強制水泳ストレスに対する習慣的運動の治療効果

図 1 に実験スケジュール 1 を示す。実験には雄の C57/BL6マウス（8 〜12 週齢）を用いた。10 分間の強制水泳を連続 5 日間行い、その後、FS 群、FS+EX 群、FS+TMS 群、FS+TMS&EX 群、ナイーブ群とで不安行動を比較した。FS 群、FS+EX 群、FS+TMS 群、FS+TMS&EX 群の間で、強制水泳過程での総泳行距離・不動時間の変化に有意な差はみられなかった（図 2）。FS+EX 群はこの後 3 週間トレッドミル運動（20 分, 10 m/min）を行い、FS+TMS 群はこの後 3 週間 TMS（5 秒, 15 Hz）を受ける。FS+TMS&EX 群は両方を行う。27 日目にオープンフィールド試験を行ったところ、ナイーブ群と比較して、FS 群では中心部通過率が

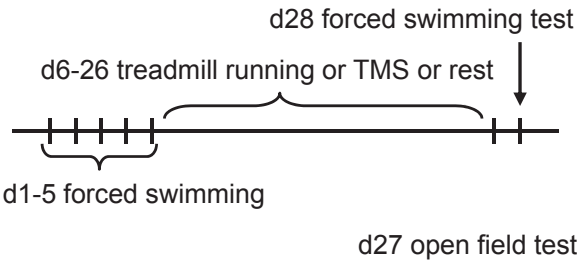

図 1．実験デザイン

Fig.1. The schema of experimental design.

The subjects are forced to swim from day 1 to day 5. Then FS+EX and FS+TMS&EX group are made running from day 6 to day 26. FS+TMS and FS+TMS&EX group receive repetitive TMS from day 6 to day 26. On day 27, subjects receive an open field test. On day 28, subjects receive a forced swimming test.

FS group = 非運動群，FS+EX group = 習慣的運動群，FS+TMS group = TMS 群，FS+TMS&EX group = TMS 習慣的運動群

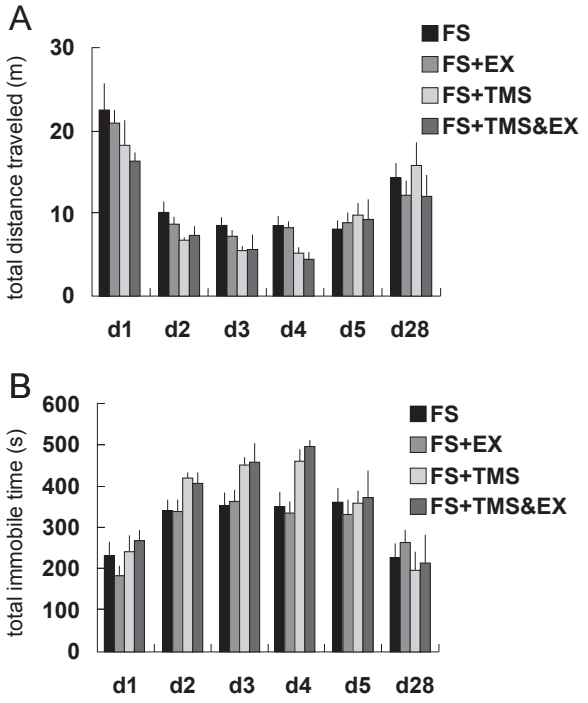

図 2．強制水泳結果

Fig.2. Summary diagrams of forced swimming test.

A. Comparison of the total distance traveled. All group showed similar reduction of swimming distance.

B. Comparison of the total immobile time. No significant difference between each groups.

Numbers of subjects: FS（n = 13）, FS+EX（n = 13）, FS+TMS（n = 4）, and FS+TMS&EX（n = 4）.

FS group = 非運動群，FS+EX group = 習慣的運動群，FS+TMS group = TMS 群，FS+TMS&EX group = TMS 習慣的運動群

有意に減少していた（図 3 A）。総移動距離・中心部滞在時間率に関しては有意な差は認められなかった（図 3 B, C）。FS+EX 群、FS+TMS 群、FS+TMS&EX 群では、ナイーブ群と比較して、行動上有意な差は認められなかった（図 3 ）。運動要因と TMS 要因の効果を検定するため FS 群、FS+EX 群、FS+TMS 群、FS+TMS&EX 群の 4 群で ANOVA test を行ったところ、総移動距離においてのみ運動要因に有意差がみられた。TMS 要因に関して有意差は認められなかった。28 日目に強制水泳テストを行ったところ、 4 群の間で総泳行距離・不動時間に有意な差はみられなかった（図 2 ）。

これらの結果から、少なくともオープンフィールド試験で観察されるストレス後の不安行動の解消に習慣的運動は TMS より有効に働く傾向が明らかになった。

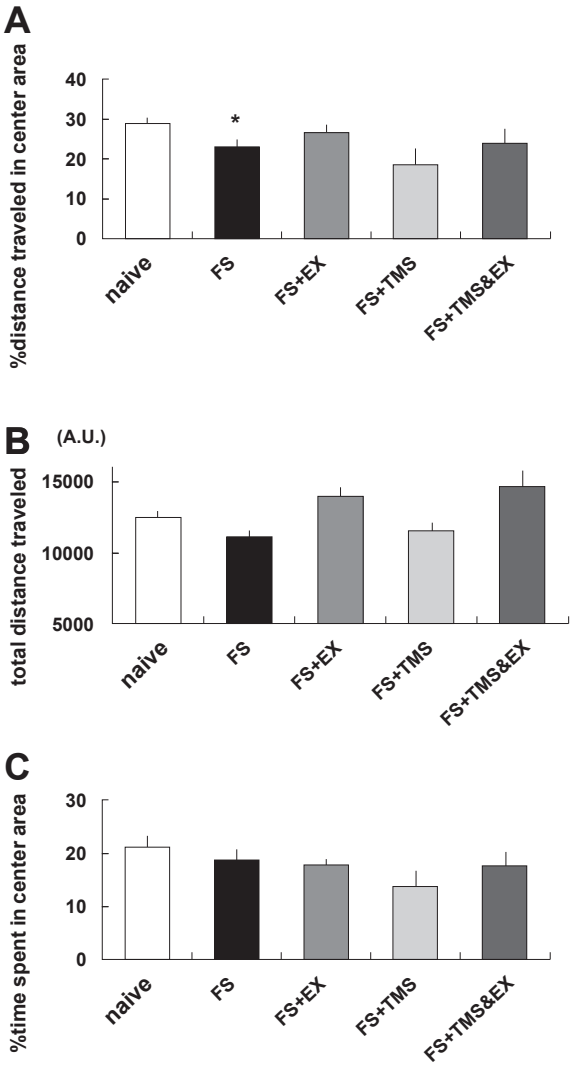

図 3．オープンフィールド試験結果

Fig.3. Summary diagrams of open field test.

A. Comparison of the percent distance traveled in center area. FS group showed significantly smaller % distance traveled than naive group. $*P < 0.05$.

B. Comparison of the total distance traveled. No significant difference between each group. The unit for distance is arbitrary unit.

C. Comparison of the percent time spent in center area. No significant difference between each group.

Numbers of subjects: naive（n = 23）, FS（n = 13）, FS+EX（n = 13）, FS+TMS（n = 4）, and FS+TMS&EX（n = 4）.

FS group = 非運動群，FS+EX group = 習慣的運動群，FS+TMS group = TMS 群，FS+TMS&EX group = TMS 習慣的運動群

B．拘束ストレスに対する習慣的運動の治療効果

図 4 に実験スケジュール 2 を示す。実験には雄の Homer1a ノックアウトマウス（ 8 ～12 週齢）を用いた。 1 日当たり 2 時間の拘束ストレスを 1 週間与え、R 群、R+EX 群、コントロール群とで不安行動と前帯状皮質 V 層錐体ニューロンの電

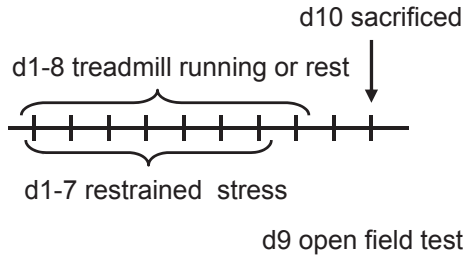

図 4．実験デザイン

Fig.4. The schema of experimental design.

The subjects are restrained from day 1 to day 7. R+EX group run from day 1 to day 8. On day 9, subjects receive an open field test. On day 10, subjects are sacrificed for the electrophysiological experiment.

R group = restrained group, R+EX group = restrained + exercise group.

気生理学特性を比較した。R+EX 群は拘束 1 日目から 8 日間トレッドミル運動（30 分，10 m/min）を行う。9 日目にオープンフィールド試験を行ったところ、コントロール群と比較して R 群・R+EX 群ともに総移動距離が増加していた（図 5 B）。また R+EX 群は中心部通過率・中心部滞在時間率ともにコントロール群と比較して有意に減少していた（図 5 A, C）。この結果は R+EX 群において不安状態が亢進していることを示している。10 日目にマウスから脳切片を作成し、前帯状回Ⅴ層錐体ニューロンから電気生理記録を行った。500 ms、50～400 pA の電流注入によって生じる活動電位の周波数をプロットしたところ、R 群はコントロール群に対してすべての強度の電流注入で対応した発火頻度が有意に上昇していた（図 6）。一方、R+EX 群ではコントロール群と比較して有意な差は認められなかった（図 6）。更に 5 ms、1 nA の電流注入を100 Hz で 5 回行い、生じた活動電位の半値幅を比較した。R 群・R+EX 群の両群で、コントロール群の結果と比較して、すべての活動電位の半値幅は有意に増加していた（図 7）。

以上の結果より、拘束ストレスから生じる不安行動に対して習慣的運動の治療効果は確認できなかったが、ストレスによって増加した前帯状回の興奮性に関しては抑制作用が確認できた。我々は以前、抗うつ治療により C57/BL6マウスにおいて活動電位幅が狭くなることを報告しているが、Homer1a ノックアウトマウスへの習慣的運動による治療ではそのような効果は確認できなかった。

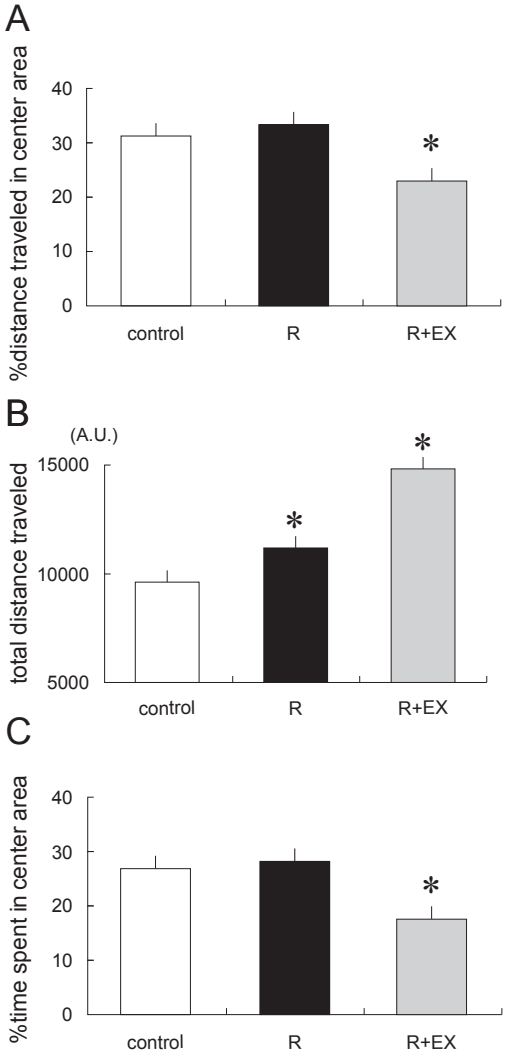

図 5．オープンフィールド試験

Fig.5. Summary diagrams of open field test.

A. Comparison of the percent distance traveled in center area. R+EX group showed significant smaller % distance traveled than control group. *$P < 0.05$ vs. control.

B. Comparison of the total distance traveled. R group and R+EX group showed significantly longer total distance traveled than control. * $P < 0.05$ vs. control. The unit for distance is arbitrary unit.

C. Comparison of the percent time spent in center area. R+EX group showed significantly smaller % time spent than control group. * $P < 0.05$ vs. control.

Numbers of subjects: control（n = 26）, R（n = 24）, and R+EX（n = 11）.

R group = restrained group, R+EX group = restrained + exercise group.

考　　察

5 日間連続強制水泳によるストレス導入の結果、C57/BL6マウスはオープンフィールド試験で中心部通過率の減少といった不安行動を示した。

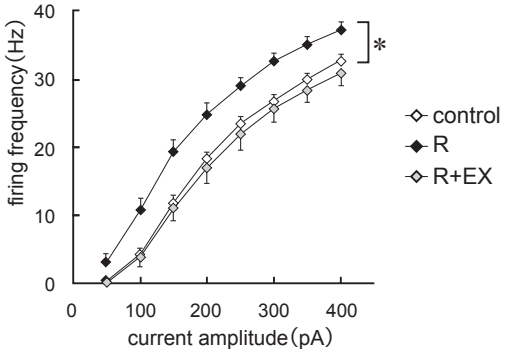

図 6．Input-output 曲線の比較

Fig.6. Plot of the input-output relationship.

The firing frequency induced by current injection (50-400 pA) are plotted. Comparing to the control group, R group showed significantly higher excitability (50-400 pA, $P < 0.05$, ANOVA and post hoc t-test). The group with daily running showed similar input-output response to control group.

Numbers of each recording: control (n = 31), R (n = 20), and R+EX (n = 12).

R group = restrained group, R+EX group = restrained + exercise group.

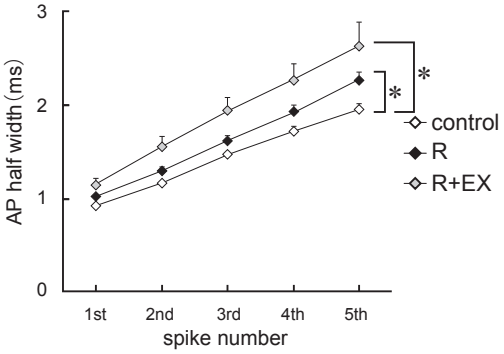

図 7．活動電位幅の比較

Fig.7. Plot of the action potential half width.

The half width of action potentials induced by current injection (1 nA) are plotted. Comparing to the control group, R group and R+EX group showed significantly broader width of action potentials (1st - 5th spike half width, $P < 0.05$, ANOVA and post hoc t-test).

Numbers of each recording: control (n = 26), R (n = 22), and R+EX (n = 13).

R group = restrained group, R+EX group = restrained + exercise group.

この不安行動は習慣的運動群では観察されなかった。またストレス導入後運動を行った群と運動を行わなかった群では、運動を行った群のほうがより多い活動量が観察された。このことは習慣的運動が不安行動の一部に対して治療的効果をもっていることを示している。また、TMS 群ではオープンフィールド試験において明確な不安行動の減少はみられなかった。しかし、強制水泳試験において初日に対する 28 日目の総泳行距離・不動時間の比をみると、TMS 処置群は TMS 非処置群より高い比を示す傾向が観察された。このことは TMS が強制水泳で観察されるうつ様行動の治療効果をもつことを示唆している。これまでの報告から、オープンフィールド試験は不安行動を反映し、強制水泳試験はうつ様行動を反映していると考えられている。今回の行動実験では両者の治療的相乗効果は確認できなかったが、習慣的運動と TMS の治療効果に差異があることが示唆された。

一方、1 週間の拘束ストレス後、Homer1a ノックアウトマウスはオープンフィールド試験で総移動距離の延長という運動亢進を示した。また同時に、前帯状回の錐体ニューロンの興奮性、活動電位幅は増加していた。本論文中には示していないが、C57/BL6マウスでは拘束ストレスによる行動の変化は確認できなかった。これは、拘束ストレスによって不安行動が出現するといういくつかの報告と異なる結果である。原因としては各研究グループ間で拘束方法が異なることが考えられる。近年の Ito et al. の報告[8] では我々同様拘束ストレスによる運動亢進が確認されている。

Homer1a ノックアウトマウスで生じた拘束ストレスによる運動亢進に対して、習慣的運動は有意な影響を及ぼさなかった。また習慣的運動群は期待に反して不安行動増強傾向がみられた。我々は先行研究で抗うつ治療に伴い前帯状回の活動電位幅が狭くなることを報告しているが[16]、Homer1a ノックアウトマウスにおける習慣的運動ではその作用は確認できなかった。これは先行研究において明らかにした、Homer1a と活動電位幅調節の関連性[16,20,21] を考えれば妥当な結果であるといえる。

しかし、前帯状皮質の V 層錐体ニューロンの興奮性はコントロールの Homer1a ノックアウトマウスと同様のレベルに戻っていた。前帯状皮質は不安行動と強い関連をもつ部位であり、その活動性を下げることは抗不安作用に繋がると考えられる。拘束ストレスで生じた運動亢進や不安行動は治癒できなかったが、この運動亢進自体は不安行動とは異なるものである可能性がある。また、拘束ストレス実験では運動期間の 8 日間が短かった可能性もある。実際、前帯状皮質のみが不安行

動を調節する脳部位ではなく、関連する脳領域（扁桃体，分界条床核等）の活動変化も不安行動に影響を与えるため[6,10]、前帯状皮質の活動変化に伴う関連脳部位の可塑的変化による抗不安作用が行動に反映されるまでに時間がかかることは十分考えられる。習慣的運動が海馬での神経新生を増加することも知られているが、その場合も新生された神経が海馬ネットワークのなかに実際に組み込まれるには 3 週間強かかるとされている[17,19]。

また本研究では、活動電位幅の変化と神経活動性が異なる変化を示した。TMS による不安行動治療時には両者は同期した変化を示していた。つまり、習慣的運動による抗不安効果の基礎メカニズムは、少なくとも TMS とは異なる可能性がある。今後の研究課題として、さまざまな治療法の基礎メカニズムと組み合わせによる効果の増強作用があげられる。

総　　括

習慣的運動はオープンフィールド試験で観察される不安行動の一部に治療効果があることを確認した。TMS は習慣的運動とは異なり不安行動への治療効果は認められなかった。しかしうつ様行動への治療効果が示唆された。また、習慣的運動によって、不安行動と関連の強い前帯状回の活動が抑制された。しかし他の治療法で確認された活動電位幅への影響は認められなかった。これらの結果は、習慣的運動が他の抗うつ治療法同様、前帯状皮質の過興奮を抑制することで治療効果を発揮していることを示唆している。また神経特性へ作用の違いから、習慣的運動に特有の抗うつ作用が期待される。

謝　　辞

本研究を進めるにあたり、公益財団法人明治安田厚生事業団から研究助成を賜りました。ここに深く感謝申し上げます。

参 考 文 献

1）Bajbouj M, Brakemeier EL, Schubert F, Lang UE, Neu P, Schindowski C, Danker-Hopfe H（2005）: Repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex and cortical excitability in patients with major depressive disorder. Exp Neurol, **196**, 332-338.

2）Bajbouj M, Lang UE, Niehaus L, Hellen FE, Heuser I, Neu P（2006）: Effects of right unilateral electroconvulsive therapy on motor cortical excitability in depressive patients. J Psychiatr Res, **40**, 322-327.

3）Bajbouj M, Lisanby SH, Lang UE, Danker-Hopfe H, Heuser I, Neu P（2006）: Evidence for impaired cortical inhibition in patients with unipolar major depression. Biol Psychiatry, **59**, 395- 400.

4）Brakeman PR, Lanahan AA, O'Brien R, Roche K, Barnes CA, Huganir RL, Worley PF（1997）: Homer: a protein that selectively binds metabotropic glutamate receptors. Nature, **386**, 284-288.

5）Carek PJ, Laibstain SE, Carek SM（2011）: Exercise for the treatment of depression and anxiety. Int J Psychiatry Med, **41**, 15-28.

6）Duvarci S, Bauer EP, Paré D（2009）: The bed nucleus of the stria terminalis mediates inter-individual variations in anxiety and fear. J Neurosci, **29**, 10357-10361.

7）Hennou S, Kato A, Schneider EM, Lundstrom K, Gähwiler BH, Inokuchi K, Gerber U, Ehrengruber MU（2003）: Homer-1a/Vesl-1S enhances hippocampal synaptic transmission. Eur J Neurosci, **18**, 811-819.

8）Ito H, Nagano M, Suzuki H, Murakoshi T（2010）: Chronic stress enhances synaptic plasticity due to disinhibition in the anterior cingulate cortex and induces hyper-locomotion in mice. Neuropharmacology, **58**, 746-757.

9）Kato N（2009）: Neurophysiological mechanisms of electroconvulsive therapy for depression. Neurosci Res, **64**, 3-11.

10）LeDoux JE（2000）: Emotion circuits in the brain. Annu Rev Neurosci, **23**, 155-184.

11）Paluska SA, Schwenk TL（2000）: Physical activity and mental health: current concepts. Sports Med, **29**, 167-180.

12）Porsolt RD, Le Pichon M, Jalfre M（1977）: Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. Nature, **266**, 730-732.

13）Porsolt RD, Bertin A, Jalfre M（1978）: "Behavioural despair" in rats and mice: strain differences and the effects of imipramine. Eur J Pharmacol, **51**, 291-294.

14）Sakagami Y, Yamamoto K, Sugiura S, Inokuchi K, Hayashi T, Kato N（2005）: Essential roles of Homer-1a in homeostatic regulation of pyramidal cell excitability: a possible link to clinical benefits of electroconvulsive shock. Eur J Neurosci, **21**, 3229-3239.

15）Sala C, Futai K, Yamamoto K, Worley PF, Hayashi Y, Sheng M（2003）: Inhibition of dendritic spine morphogenesis and synaptic transmission by activity-inducible protein Homer1a. J Neurosci, **23**, 6327-6337.

16）Sun P, Wang F, Wang L, Zhang Y, Yamamoto R, Sugai T, Zhang Q, Wang Z, Kato N（2011）: Increase in cortical

pyramidal cell excitability accompanies depression-like behavior in mice: a transcranial magnetic stimulation study. J Neurosci, **31**, 16464-16472.

17) Toni N, Teng EM, Bushong EA, Aimone JB, Zhao C, Consiglio A, van Praag H, Martone ME, Ellisman MH, Gage FH (2007): Synapse formation on neurons born in the adult hippocampus. Nat Neurosci, **10**, 727-734.

18) Ueta Y, Yamamoto R, Sugiura S, Inokuchi K, Kato N (2008): Homer 1a suppresses neocortex long-term depression in a cortical layer-specific manner. J Neurophysiol, **99**, 950-957.

19) van Praag H, Kempermann G, Gage FH (1999): Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. Nat Neurosci, **2**, 266-270.

20) Yamamoto K, Sakagami Y, Sugiura S, Inokuchi K, Shimohama S, Kato N (2005): Homer 1a enhances spike-induced calcium influx via L-type calcium channels in neocortex pyramidal cells. Eur J Neurosci, **22**, 1338-1348.

21) Yamamoto K, Ueta Y, Wang L, Yamamoto R, Inoue N, Inokuchi K, Aiba A, Yonekura H, Kato N (2011): Suppression of a neocortical potassium channel activity by intracellular amyloid-β and its rescue with Homer1a. J Neurosci, **31**, 11100-11109.

第 28 回健康医科学研究助成論文集
平成 23 年度 *pp.*44～51（2013.3）

運動による脳の活性化のしくみ

上田（石原）奈津実* 森田崇夫* 山内康久*
木下専*

MECHANISMS FOR THE BRAIN ACTIVATION VIA PHYSICAL EXERCISE

Natsumi Ageta-Ishihara, Takao Morita, Yasuhisa Yamauchi,
and Makoto Kinoshita

SUMMARY

Background: Previous reports indicated that physical exercise increases adult hippocampal neurogenesis, synaptic plasticity, and cognitive function. However, the specific neurons and molecular mechanisms that link the physical exercise to neurogenic or neuroprotective phenomena have not been elucidated. We used *Arc-dVenus* transgenic mice to visualize molecular changes in neuronal activity related to voluntary physical exercise. This transgene expresses dVenus, a destabilized fluorescent protein, which is driven by the *Arc* gene promoter whose transcriptional activity is correlated with neuronal activity.

By using these transgenic mice, we fluorescently highlighted neurons that were activated following the physical exercise.

Methods: Eight male *Arc-dVenus* transgenic mice（9-14 weeks old）were divided into two groups, the control group and the exercise group. Mice in the exercise group had free access to a running wheel for three days. For the open-field analysis, each mouse was placed in the center of the open-field apparatus. Total distance traveled during 120 min was measured automatically by CCD cameras and Image J. For the immunohistochemistry, the brains were fixed by perfusion of 4 % PFA in 0.1 M phosphate buffer. Brain sections were prepared at 50 μm thickness with a microtome, and every one section out of 10 was immunostained with p-TrkB antibody.

Results: The mice were bred, reared and maintained at the same laboratory environment, and tested at the same time by the same experimenter to minimize environmental confounding factors. There were no significant effects of the exercise on body weight and brain size. Significant differences among groups were observed in the open-field test. There were significant effects of the exercise on total distance. Mice in the exercise group traveled a significantly longer distance than mice in the control group. The Venus signal was detected most intensely in the hippocampus of mice in the exercise group, but not in other brain regions including caudate-putamen, thalamus, and cerebellum. The phospho-TrkB staining was seen in the subset of Venus-positive hippocampal neurons in the exercise group but not in the control group.

Conclusion: These data suggest that the physical exercise induced neuronal activity which is accompanied by the *Arc* gene expression and the phosphorylation of the TrkB receptor mainly in the hippocampus. Since phosphorylated TrkB receptor mediates neuroprotection that includes neurite remodeling and synaptogenesis, exercise-induced positive effects on neural functions and resilience may be attributed, at least in part, to this mechanism. Further analysis of the specific neurons and molecules highlighted in this study will shed light on the mechanism of exercise-depend-

* 名古屋大学理学研究科 Graduate School of Science, Nagoya University, Nagoya, Japan.

ent neuroprotection, and could help find a new approach toward the enhancement of quality of human life.

Key words: physical exercise, hippocampus, activity-regulated cytoskeleton-associated protein（Arc）, Trk receptor, phosphorylation.

緒　　言

運動に伴う脳活動が、神経栄養因子・ストレス蛋白質・エピジェネティック因子などの量的・質的変化を伴う多系統のメカニズムを介して、神経細胞新生[14,20]、シナプス強化[21]、グリア細胞の反応を誘導して脳機能を高めたり[13]、加齢による機能障害への抵抗性を高めたりすること[9]、などが国内外での研究により示唆されてきた。この現象の中心的な分子メカニズムを強化できれば、リハビリテーション、スポーツ医学、介護等への応用も期待され健康増進への貢献が期待できる。

哺乳類の脳では、主要な構成細胞である神経細胞の活動の亢進によって Arc（activity-regulated cytoskeleton-associated protein, 別名 Arg3.1）の発現が速やかに、かつ一過的に誘導されることが知られている[7,8,12,15]。Arc の高い神経特異性および刺激依存性や、Arc の発現は神経活動と高い相関を示すことから、特定の行動を行わせたマウスの脳を摘出し、Arc の発現分布を観察することで、特定の行動と関連して活動した神経細胞を同定することができる。その結果、Arc は個体動物における脳の活動部位のマッピングや活動している神経細胞の同定の際のマーカーとして特に頻用されるようになった[5,22]。

近年、Arc プロモーターの下流で分解配列を含む緑色蛍光蛋白質（green fluorescent protein; GFP）もしくは改変 GFP を発現させるレポーターマウスが複数の研究室で開発され、大脳皮質や海馬、線条体など、可塑的な変化が起こりやすい脳の領域でレポーターの強い発現が時空間的に同定できることが報告されている[5,6,22]。このマウスを用いることで、暗い条件から明るい条件にマウスを移動させた際に生じる強い光刺激に応答する領域が帯状回皮質であること[5]、アルツハイマー病のモデルマウスにおいては生後 1 か月齢で海馬歯状回の活性化が亢進すること[6] が見いだされた。これらのマウス作製に先行して、c-fos の発現量も神経活動に依存して増大するため[1,3]、*c-fos* プロモーターの下流でレポーター蛋白質を発現させるマウスが開発された[16-18]。これらのマウスは下流で LacZ を発現するシステムであることから、空間的に神経活動依存的領域を同定することはできるが、一度 LacZ が発現した細胞は解析時に神経活動依存的な変化を生じていない場合でも標識されてしまうため、更なる分解配列の挿入などの改変を加えない限り、Arc プロモーターを利用したマウスで評価可能な時間的要因を考慮することが難しい。

本研究では自発運動の促進に伴う活性化に応じて機能や形態を変化させるしくみを探索するため、自発運動促進依存的に活性化する脳領域を時空間的に同定することとした。この研究を発展させ、自発運動依存的に変化する遺伝子や蛋白質を同定するため、自発運動依存的に活性化している細胞のみを標識できるモデルマウスとしては、Arc 遺伝子のプロモーター制御下で分解促進型緑色蛍光蛋白質 dVenus が発現するトランスジェニックマウス（*Arc-dVenus* トランスジェニックマウス）を用いることとした。このマウスを用いることで速やかに合成され、速やかに分解される GFP を指標に自発運動により活性化される箇所ならびに細胞が同定できることから、時空間的に活性化領域を決定することが可能となる。まず、自発運動の促進に伴う *Arc-dVenus* トランスジェニックマウスの行動特性を精査する。自発運動の促進効果による行動学的変化を明らかにした後、関連する脳領域を解析する手段として、組織学的手法を用いた脳領域全体における GFP の発現量の比較を行った。認められた行動特性と脳活動領域の結果から、自発運動促進にかかわる分子メカニズムを、組織学的手法を用いて検討した。

方　　法

A．実験動物および飼育条件

Arc-dVenus トランスジェニックマウスを岐阜大

学大学院医学系研究科高次神経形態学の山口瞬教授より分与していただいた。オスの *Arc-dVenus* トランスジェニックマウスとメスの C57B/6 マウスを交配し、同腹、同性、同生育環境のオスの *Arc-dVenus* トランスジェニックマウスを得た。実験には同腹、同性、同生育環境のオスを 2 匹ずつ 2 つの群に分けるため、最低 4 匹のオスの *Arc-dVenus* トランスジェニックマウスを産まなかった場合は実験には使用しないこととした。また、産まれたオスの外見を観察し、毛並みとひげの状態が健康状態とは異なる場合も、同様に実験には使用しないこととし、同腹、同性、同生育環境であることに加え、体重や身体的特徴など可能な限りばらつきの少ない個体を用いて厳密に評価することを目指した。飼育環境は 8:00～20:00を明期とする明暗サイクルで、室温は 23 ± 2 ℃、湿度 55 ± 10% に維持した。交配はオス 1 匹に対してメス 2 匹を飼育ケージに入れ、水および飼料は自由摂取とした。本実験は名古屋大学動物実験委員会の承認を得て行った。実験目的を達することができる範囲において、できる限り実験に供する実験動物の個体数を少なくすることに配慮した。また、すべての処置において、「動物愛護管理法」および「飼養保管基準における苦痛の軽減に係る規定」を踏まえ、科学上の利用に必要な限度において、できる限りその実験動物に苦痛を与えない方法を取るよう配慮した。

B．遺伝子型判定法

マウスの耳から採取した組織片をチューブに入れ、そこに 50 mM NaOH を 600 µl 加え 95℃で 30 分間インキュベートした。ボルテックスミキサーを用いて十分に組織片を破砕した後、 1 M Tris-HCl pH 8.0 を50 µl 加え 95℃で 30 分間インキュベートした。調製した PCR サンプル溶液（MilliQ 12.05 µl, 10 × NH_4 2 µl, 50 mM $MgCl_2$ 1 µl, 2.5 mM dNTP 1.6 µl, 10 µM Forward primer: 5’-GC-GACGTAAACGGCCACAAGTTCAGCGTGT- 3’ 0.625 µl, 10 µM Reverse primer: 5’-AACTCCAG-CAGGACCATGTGATCGCGCTTC- 3’ 0.625 µl, Bio Taq［BIOLINE］0.1 µl/sample）18 µl とサンプル溶液 2 µl を混合し、PCR 反応（95℃で 3 分反応させた後，95℃で 30 秒，60℃で 30 秒，72℃で 30 秒を 30 サイクル行い，72℃で 10 分反応させ 4 ℃固定）を行った。反応後、10 × loading Buffer（100 mM Tris-HCl pH 7.5, 1 % SDS, 50%グリセロール, 0.05%ブロモフェノールブルー）を 2 µl を加え、2 %アガロースゲル（Nacalai Tesque）を用いて、100 V、20 分間電気泳動した。電気泳動後、Power shot G10（Canon）を搭載したゲル撮影装置（STAGE-1000, アムズシステムサイエンス）で写真撮影し、そのバンドパターンから遺伝子型を判定した。

C．自発運動促進処理

同腹、同性、同生育環境の 9 ～14 週齢、オスの *Arc-dVenus* トランスジェニックマウス 8 匹を用意した。実際には 2 腹の親より 4 匹ずつの子どもを得た。同腹、同性、同生育環境のオスの *Arc-dVenus* トランスジェニックマウス 4 匹を対照群 2 匹と運動群 2 匹に分け、ケージ（縦 30 × 横 17 × 高さ12 cm）に入れた。これらを 2 セット作製し、運動群のケージにはランニングホイールを設置し、 3 日間飼育した。明暗サイクルは飼育環境と同じ条件とした。視覚入力による影響を最小限にするため、ケージの周囲は白い容器で覆った。また、すべての手順は、名古屋大学の動物実験委員会のガイドラインに従って行った。

D．オープンフィールド試験

自発活動量を評価するために、白い箱（縦 35 × 横 35 × 高さ16.5 cm）とカメラ（A00520, バッファロー）を用いて、 2 時間のオープンフィールド試験を行った。行動実験中は、実験装置を試行ごとに次亜水を用い殺菌、消毒、消臭し、匂いによる影響を最小限にした。また、すべての手順は、名古屋大学の動物実験委員会のガイドラインに従って行った。データは 5 分ごとの移動距離を算出して作成した。軌跡は 1 分ごとの位置情報から作成した。

E．組織染色

マウスの体重 (g) の 10 倍量（ml）の 5 mg/ml ネンブタール（大日本住友製薬）を腹腔注射して麻酔をかけた。マウスの足を強く握り麻酔が効いたことを確認した後、エタノールで消毒して開腹した。左心室に翼状針を挿入し、右心耳を切り、PBS を 5 ml/分の速度で流して完全に脱血させた。

続いて、マウスの体重の 3 倍量の 4 % paraformaldehyde/0.1 M PB を10 分間流し固定した。脳を取り出し、同液にて 4 時間の浸漬固定を行った後 15 % Sucrose/0.1 M PB に置換して 12 時間以上 4 ℃にて振盪した。脳が沈んだことを確認した後 30% Sucrose/0.1 M PB に置換し、脳が同液内で沈むまで、完全に振盪した。ミクロトーム（REM-700, 大和光機）にて厚さ 50 μm 傍矢状面ないしは冠状面で薄切した脳組織切片を作製した。作製した切片は、PBS で 5 分間洗浄した。この操作を 2 回繰り返した後、 8 % normal goat serum（Gemini Bio-Products）、 2 % BSA（SIGMA）、0.1 % Triton-X/PBS で 1 時間ブロッキング処理を行った。 1 次抗体反応は以下に記す希釈率で 8 % normal goat serum、2 % BSA、0.1% Triton-X/PBS を用いて希釈し、4 ℃、一晩で反応させた。Rabbit 抗 Phospho-TrkB 受容体抗体（ 1 :100, Skirball Institute of Biomolecular Medicine の Moses V. Chao 博士より分与）を使用した。 2 次抗体は Alexa Fluor 594 で標識された抗 Rabbit IgG 抗体（ 1 :1000, Molecular Probes）を使用し、室温、 1 時間で反応させた。免疫蛍光像は共焦点レーザースキャン顕微鏡（FV1000, OLYMPUS）もしくは HS オールインワン蛍光顕微鏡（BZ9000, KEYENCE）を用いて撮影した。対物レンズは 60x Plan-APO N.A. 1.4（OLYMPUS）油浸レンズと100x Plan-APO N.A. 1.4（OLYMPUS）もしくは 4 x Plan-APO N.A. 0.2（Nikon）を使用した。なお、すべての実験において、テストサンプルを用いてあらかじめ露出時間を最適化した後、同一実験間では同じ条件で撮影を行った。

F．統計解析

オープンフィールド試験は ImageJ（NIH）を用いて解析データを取得した。各データの解析は、Prism 4.0（GraphPad Software）を用いて t 検定を行い、StatView（SAS Institute）を用いて繰り返しのある一元配置分散分析（one-way repeated measures ANOVA）を行った。図 1 は平均値と標準誤差を示した。統計解析によって求められた *P* 値は 0.05 未満であることをもって有意であると判断した。

結　　果

A．健康状態と体重変化、脳重量

自発運動促進処理を行う前に、実験に使用する *Arc-dVenus* トランスジェニックマウスの毛並みとひげを目視により観察した。一部同一ケージ内の個体でけんかをしたため毛並みが悪いマウスが出たが、これらのマウスは実験には使用しなかった。毛並みとひげの状態が健康であり、実験に使用することを決めたマウスに目立った異常は観察されなかった。自発運動促進処理前のマウスの体重は、コントロール群が 20.38 ± 0.239 g（n = 4 ）、運動群が 20.38 ± 0.287 g（n = 4 ）であり、両群間で有意差は認められなかった。また、 3 日間の自発運動促進処理後のマウスの体重は、コントロール群が 20.38 ± 0.145 g（n = 4 ）、運動群が 20.68 ± 0.373 g（n = 4 ）であり、両群間で有意差は認められなかった。また自発運動促進処理後にオープンフィールド試験を行い、その直後に脳を摘出し、脳重量を測定した。コントロール群が 0.4520 ± 0.01143 g（n = 4 ）、運動群が 0.4455 ± 0.00826 g（n = 4 ）であり、両群間で有意差は認められなかった。

B．自発運動促進による活動量

自発運動の促進は活動量を変化させることが報告されていた[4]。しかしながら、使用するマウスの系統の違いでオープンフィールド試験の結果に有意な差が生じるという報告[10] や雌雄差、成育環境にも影響を受けることから、本実験では、同腹、同性、同生育環境の 9 〜14 週齢、オスの *Arc-dVenus* トランスジェニックマウスを用いて実験を行うこととし、可能な限り排除できる要因を取り除いた。オスの *Arc-dVenus* トランスジェニックマウスにおいて、 3 日間自発運動を促進した運動群とコントロール群の間に活動量の変化が認められるか否かを運動活性測定のためオープンフィールド試験を用いて評価した。オープンフィールド試験では、120 分間の測定における運動群の総移動距離がコントロール群に比べて優位に増加していた（図 1 A）。更に、120 分の測定時間を 5 分ごとに区切って移動距離を算出した結果、運動群がコントロール群に比べて有意に増加していた（図 1 B, C）。移動距離は実験開始から

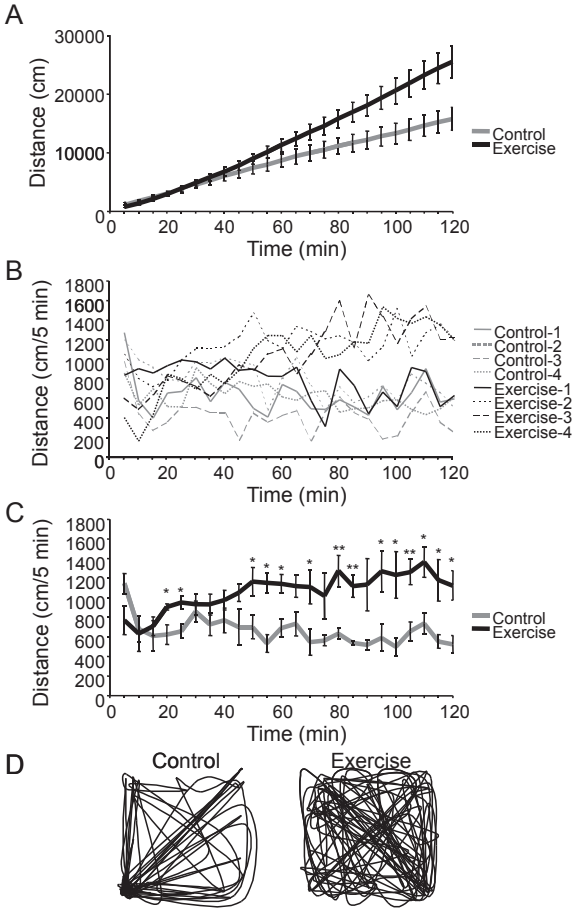

図1．自発運動促進処理による活動量への影響

Fig.1. Effect of physical exercise on the travel distance. (A): The travel distance was measured for 120 min. Control (gray), n = 4; Exercise (black), n = 4, $P < 0.05$, t-test. Results are shown as mean ± SEM. (B, C): The travel distance was measured every 5 min for 120 min. Control (gray), n = 4; Exercise (black), n = 4, $P < 0.05$, one-way repeated measures ANOVA. Results are shown as mean ± SEM. (D): Typical traces in the open field test for each group.

5 分間、5 －10 分間、10－15 分間、25－30 分間、30－35 分間、35－40 分間、40－45 分間、60－65 分間、70－75 分間、85－90 分間は両群間に有意差がみられなかった。15－20 分間、20－25 分間、45－50 分間、50－55 分間、55－60 分間、65－70 分間、75－80 分間、80－85 分間、90－95 分間、95－100 分間、100－105 分間、105－110 分間、110－115 分間、115－120 分間は運動群がコントロール群に対して有意に増加していた。120 分間の測定において、とりわけ前半の活動量には両群間に差はないが、後半の活動量に大きく差が出た結果を反映している。また、120 分の測定時間中の 1 分ごとの位置情報から軌跡を描いた結果、確かに運動群はコントロール群に比べて、活動量が

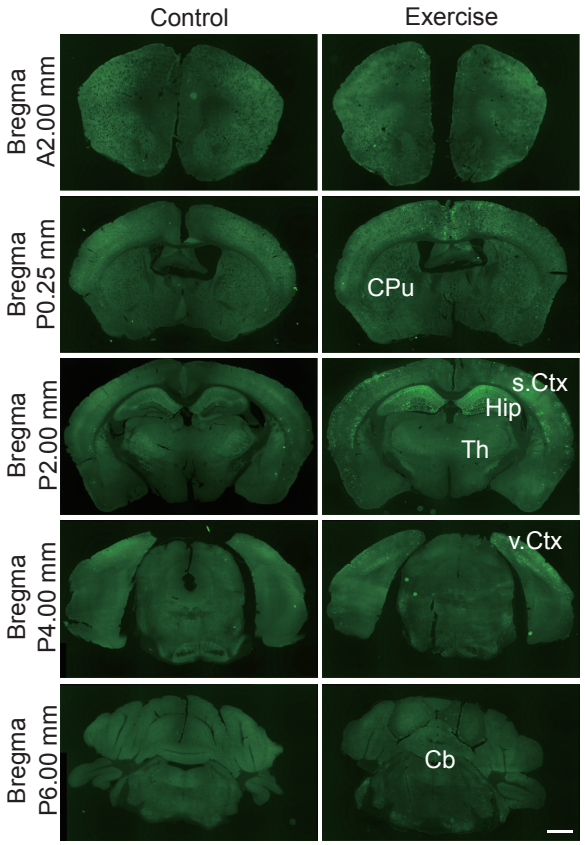

図2．自発運動によって誘導された神経活動領域

Fig.2. Neuronal activity areas were induced by physical exercise. CPu; caudate-putamen, s.Ctx; sensory cortex, Hip; hippocampus, Th; thalamus, v.Ctx; visual cortex, Cb; cerebellum. Scale bar, 1 mm.

多いことがわかった（図 1 D）。

C．自発運動促進による神経活動領域のスクリーニング

自発運動促進を行うことが脳のどの部位のどのニューロンに影響を与えるのか、あるいはグリアの活動が関与するのかは依然として不明である。そこで Venus シグナルを指標にし、自発運動促進処理により活動が亢進したニューロンの領域をスクリーニングした。コントロール群と運動群の脳を50 μm 傍冠状面ないしは矢状面で薄切した脳組織切片を作製した。それぞれ、500 μm おきに脳組織切片を観察し、Venus シグナルの検出される領域を同定した。結果、海馬において、運動群の Venus シグナルはコントロール群に比べて最も強く検出できた（図 2 ）。大脳皮質領域（特に，感覚野，視覚野）においても、運動群の Venus シグナルはコントロール群に比べて強く検出できた（図 2 ）。一方で、嗅球、線条体、脳幹、小脳など

においては両群間に有意な差は検出されなかった（図２）。今回は、矢状面で薄切した脳組織切片のデータを示したが、傍冠状面で薄切した脳組織切片を用いた解析でも同様の結果を得ており、自発運動を促進した *Arc-dVenus* トランスジェニックマウスの Venus シグナルは、海馬で最も強く検出され、大脳皮質においても一部認められることがわかった。また、脳は大きく分けてニューロンとグリア細胞で構成されている。本解析によって Venus のシグナルが検出された細胞は、その形態からニューロンであることは明らかである。この結果を確認する目的で、海馬領域の組織切片に対して、グリア細胞のマーカーである glial fibrillary acidic protein（GFAP）抗体を用いた染色を施し、グリア細胞に Venus のシグナルが検出されないことを確認した。

運動による神経新生促進効果には主に海馬歯状回での脳由来神経栄養因子 BDNF（brain-derived neurotrophic factor）の発現が必須であるが[2]、神経新生に依存しない脳機能賦活効果においては、BDNF がどの程度関与するのかなど依然として不明な点が多い。そこで、自発運動促進処理により神経活動が亢進したニューロンにおいて、BDNF シグナルの関与が認められるか否かを評価するため、BDNF の主要な受容体 TrkB の活性化状態（自己リン酸化）を解析した。コントロール群と運動群の脳を50 μm 傍冠状面で薄切した脳組織切片を作製し、Phospho-TrkB 受容体抗体を用いて免疫染色を施した。それぞれ、500 μm おきに脳組織切片を観察し、Phospho-TrkB 受容体シグナルの検出される領域を同定した。結果、海馬の神経活動の亢進したニューロンにおいて、運動群の Phospho-TrkB 受容体シグナルはコントロール群に比べて強く検出された（図３）。この結果は、BDNF シグナルが神経活動の亢進したニューロンにおいて働いていることを示唆する。一方で、データは示さないが、神経活動の亢進が認められなかった嗅球、線条体、脳幹、小脳などにおいては、Phospho-TrkB 受容体シグナルについても両群間に差は検出されなかった。

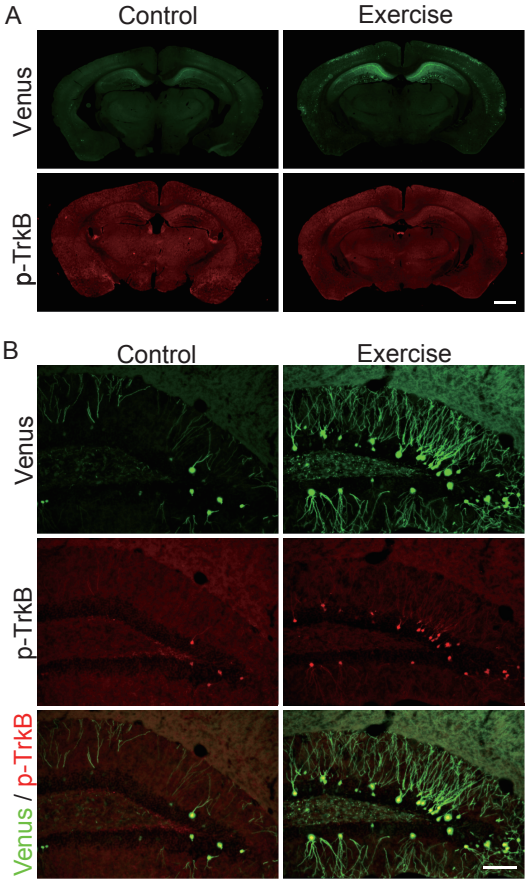

図3．自発運動によって誘導された神経活動領域における TrkB 受容体のリン酸化レベルの増加
Fig.3. Physical exercise induced tyrosine kinase B（TrkB）receptor phosphorylation in neuronal activity areas.
（A）Bregma P2.00 mm. Scale bar, 1 mm.
（B）TrkB receptor phosphorylation in the hippocampus dentate gyrus. Scale bar, 100 μm.

考　　察

本研究では、*Arc-dVenus* トランスジェニックマウスの神経活動と蛍光強度が相関することを利用し、３日間の自発運動促進による神経活動のモニタリングを行った。モニタリングに先立ち、自発運動の促進によって、活動量に変化が認められるかを評価した。結果、３日間の自発運動の促進により、*Arc-dVenus* トランスジェニックマウスの活動量はオープンフィールド試験においてコントロール群に比べ有意に増大することを見いだした。脳神経機能の最終的なアウトプットである行動が成立するには、複数の要素が必要であるため、ある行動実験で得られた数値のなかには、その行動を成立させるための複数の要素が内在していることが知られている[19]。したがって、自発運

動の促進効果に対する行動学的特徴を限定するためには、複数の行動実験を行い、多角的に結果を解析する必要がある。情動、記憶などさまざまな行動領域を解析する行動解析試験を組み合わせて行うことで、系統的に行動解析試験を行い、自発運動の促進による *Arc-dVenus* トランスジェニックマウスの行動特性全体を検討する必要がある。

神経活動のモニタリングは、傍冠状面ないしは矢状面で薄切した脳組織切片を用い、脳領域をすべて網羅するよう細心の注意を払い観察した。その結果、*Arc-dVenus* トランスジェニックマウスを用いることで、自発運動促進により、海馬において神経活動の増大がモニタリングできることを見いだした。c-fos の発現量も神経活動に依存して増大するため、*c-fos* プロモーターの下流でレポーター蛋白質を発現させるマウスが開発された[1,3,16-18]。自発運動に伴う活性化部位についてはプロモーター特異性も考慮し、異なるプロモーターを用いたトランスジェニックマウスで、再現を取る必要がある。

また、神経活動に依存した蛋白質の質的変動を細胞レベルでモニタリングし、自発運動促進による神経活動依存的に海馬領域において、BDNF の主要な受容体である TrkB 活性化状態（自己リン酸化）を検出した。TrkB は種々のシグナル伝達機構を開始することが知られているため[11]、下流分子の探索が必要である。下流分子の同定に先立ち、本研究により *Arc-dVenus* トランスジェニックマウスを用い、自発運動促進依存的に活性化する脳領域が海馬、大脳皮質感覚野、大脳皮質視覚野であることを脳全体による組織学的スクリーニングで明らかにした。今後の下流分子探索領域を海馬、大脳皮質感覚野、大脳皮質視覚野に絞ることができたことは前進である。また、使用しているマウスは神経活動依存的に一過的に GPF を発現するが、速やかに GPF が分解されるよう分解シグナルが挿入されている。下流分子のスクリーニングには、GFP シグナルを指標にマイクロダイセクションを用いて当該領域を薄切し、更に感度を上げる目的でセルソーターを用い、GPF 発現細胞すなわち自発運動により活性化した細胞のみを選別する予定である。

総　　括

本研究では、*Arc-dVenus* トランスジェニックマウスを用い、自発運動促進依存的に活性化する脳領域が海馬、大脳皮質感覚野、大脳皮質視覚野であること、当該領域において BDNF-TrkB シグナル系が活性化していることを時空間的に同定することができた。今後は、当該領域の生化学的、形態学的・生理学的な解析を行う必要がある。また、DNA マイクロアレイ、ショットガン・プロテオミクスにより、自発運動促進依存的に発現量が変動する遺伝子、蛋白質を系統的に同定する必要がある。これらのなかには神経保護ないし神経栄養効果、あるいは気分改善効果をもつ分子が含まれる可能性があり、健康寿命の延長やクオリティ・オブ・ライフ向上に貢献する研究につながることが期待される。

謝　　辞

本研究課題を実施するにあたり、多大な研究助成を賜りました公益財団法人明治安田厚生事業団に深く感謝申し上げます。また、*Arc-dVenus* トランスジェニックマウスを分与いただきました、岐阜大学大学院医学系研究科高次神経形態学の山口瞬教授、Rabbit 抗 TrkB 受容体抗体と Rabbit 抗 Phospho-TrkB 受容体抗体を分与いただきました、Skirball Institute of Biomolecular Medicine の Moses V. Chao 博士、オープンフィールド試験に関して貴重なご助言をいただきました、藤田保健衛生大学医科学研究所システム医科学研究部門の宮川剛教授、生理学研究所行動・代謝分子解析センターの高雄啓三准教授、TrkB 受容体に関してご助言をいただきました、（独）産業技術総合研究所セルエンジニアリング研究部門小島正己研究グループ長、SPF 動物施設の利用に対して多大な理解と協力をいただきました、名古屋大学環境医学研究所の佐藤純准教授、技官の伊藤麻里子氏、森ララミ氏に心より御礼申し上げます。

参 考 文 献

1）Barth AL, Gerkin RC, Dean KL（2004）: Alteration of neuronal firing properties after in vivo experience in a FosGFP transgenic mouse. J Neurosci, **24**, 6466-6475.

2）Cotman CW, Berchtold NC（2002）: Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. Trends Neurosci, **25**, 295-301.

3）Dai Y, Carlin KP, Li Z, McMahon DG, Brownstone RM, Jordan LM（2009）: Electrophysiological and pharmacological properties of locomotor activity-related neurons in

cfos-EGFP mice. J Neurophysiol, **102**, 3365-3383.

4）Dishman RK, Dunn AL, Youngstedt SD, Davis JM, Burgess ML, Wilson SP, Wilson MA（1996）: Increased open field locomotion and decreased striatal GABAA binding after activity wheel running. Physiol Behav, **60**, 699-705.

5）Eguchi M, Yamaguchi S（2009）: In vivo and in vitro visualization of gene expression dynamics over extensive areas of the brain. Neuroimage, **44**, 1274-1283.

6）Grinevich V, Kolleker A, Eliava M, Takada N, Takuma H, Fukazawa Y, Shigemoto R, Kuhl D, Waters J, Seeburg PH, Osten P（2009）: Fluorescent Arc/Arg3.1 indicator mice: a versatile tool to study brain activity changes in vitro and in vivo. J Neurosci Methods, **184**, 25-36.

7）Guzowski JF, McNaughton BL, Barnes CA, Worley PF（1999）: Environment-specific expression of the immediate-early gene Arc in hippocampal neuronal ensembles. Nat Neurosci, **2**, 1120-1124.

8）Lyford GL, Yamagata K, Kaufmann WE, Barnes CA, Sanders LK, Copeland NG, Gilbert DJ, Jenkins NA, Lanahan AA, Worley PF（1995）: Arc, a growth factor and activity-regulated gene, encodes a novel cytoskeleton-associated protein that is enriched in neuronal dendrites. Neuron, **4**, 433-445.

9）Marlatt MW, Potter MC, Lucassen PJ, van Praag H（2012）: Running throughout middle-age improves memory function, hippocampal neurogenesis and BDNF levels in female C57Bl/6J mice. Dev Neurobiol, **72**（6）, 943-952.

10）Matsuo N, Takao K, Nakanishi K, Yamasaki N, Tanda K, Miyakawa T（2010）: Behavioral profiles of three C57BL/6 substrains. Front Behav Neurosci, **4**, 29.

11）Minichiello L（2009）: TrkB signalling pathways in LTP and learning. Nat Rev Neurosci, **10**, 850-860.

12）Okuno H（2011）: Regulation and function of immediate-early genes in the brain: beyond neuronal activity markers. Neurosci Res, **69**, 175-186.

13）Olah M, Ping G, De Haas AH, Brouwer N, Meerlo P, Van Der Zee EA, Biber K, Boddeke HW（2009）: Enhanced hippocampal neurogenesis in the absence of microglia T cell interaction and microglia activation in the murine running wheel model. Glia, **57**, 1046-1061.

14）Pereira AC, Huddleston DE, Brickman AM, Sosunov AA, Hen R, McKhann GM, Sloan R, Gage FH, Brown TR, Small SA（2007）: An in vivo correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus. Proc Natl Acad Sci USA, **104**, 5638-5643.

15）Ramírez-Amaya V, Vazdarjanova A, Mikhael D, Rosi S, Worley PF, Barnes CA（2005）: Spatial exploration-induced Arc mRNA and protein expression: evidence for selective, network-specific reactivation. J Neurosci, **25**, 761-768.

16）Reijmers LG, Perkins BL, Matsuo N, Mayford M（2007）: Localization of a stable neural correlate of associative memory. Science, **317**, 1230-1233.

17）Robertson LM, Kerppola TK, Vendrell M, Luk D, Smeyne RJ, Bocchiaro C, Morgan JI, Curran T（1995）: Regulation of c-fos expression in transgenic mice requires multiple interdependent transcription control elements. Neuron, **14**, 241-252.

18）Smeyne RJ, Schilling K, Robertson L, Luk D, Oberdick J, Curran T, Morgan JI（1992）: fos-lacZ transgenic mice: mapping sites of gene induction in the central nervous system. Neuron, **8**, 13-23.

19）Takao K, Yamasaki N, Miyakawa T（2007）: Impact of brain-behavior phenotypying of genetically-engineered mice on research of neuropsychiatric disorders. Neurosci Res, **58**, 124-132.

20）van Praag H, Kempermann G, Gage FH（1999）: Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. Nat Neurosci, **2**, 266-270.

21）van Praag H, Christie BR, Sejnowski TJ, Gage FH（1999）: Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. Proc Natl Acad Sci USA, **96**, 13427-13431.

22）Wang KH, Majewska A, Schummers J, Farley B, Hu C, Sur M, Tonegawa S（2006）: In vivo two-photon imaging reveals a role of arc in enhancing orientation specificity in visual cortex. Cell, **126**, 389-402.

第 28 回健康医科学研究助成論文集
平成 23 年度 *pp*.52～64（2013.3）

環境要因が身体活動に与える影響
―地理情報システムによる環境要因の測定および Health Action Process Approach を用いた行動モデルの検討―

尼 崎 光 洋* 煙 山 千 尋** 駒 木 伸比古*

THE INFLUENCE OF ENVIRONMENTAL FACTORS ON PHYSICAL ACTIVITY: AN EXAMINATION OF HEALTH ACTION PROCESS APPROACH MODEL USING GEOGRAPHIC INFORMATION SYSTEMS DATA

Mitsuhiro Amazaki, Chihiro Kemuriyama, and Nobuhiko Komaki

SUMMARY

Background: Social cognitive models, such as the health action process approach（HAPA）model, are constructed of psychological factors and can predict physical activity（PA）. Numerous studies show that environmental factors are associated with PA. However, comprehensive examination considering environmental factors is not performed in HAPA.

Purpose: The purposes of these studies were 1）to develop a behavioral intention scale for PA（BISPA）and a planning scale for PA（PSPA）（Study 1）, 2）to explore the influence of an environmental factor in the environment version of HAPA（HAPA-E）for predicting PA（Study 2）, and 3）to attempt creating a map showing the PA locations and the amount of PA（Study 2）.

Methods: In the Study 1, 1019 Japanese university students were asked to answer a questionnaire composed of sociodemographic variables（gender, age）, 8 items of the BISPA, and 11 items of the PSPA. In order to explore the factors structure of these scales and confirm the reliability and validity for these scales, exploratory factor analysis, reliability analysis and confirmatory factor analysis were conducted on these scales. In the Study 2, the participants included 960 Japanese exercise performers aged 20 years to 59 years. All participants completed a questionnaire composed of sociodemographic variables（e.g., gender, age）, environmental variables（e.g., travel time and means of transportation）, risk perception, outcome expectancies, self-efficacy, behavioral intention, planning, and amount of PA. The questionnaire was assessed via an internet-based survey. Structural equation analysis was used to examine the data. The distance to the PA locations as an environmental factor was computed on the basis of travel time and means of transportation using a geographic information system（GIS）. The data were mapped using GIS and analyzed the spatial relationship between the PA locations and the amount of PA.

Results: In the Study 1, the BISPA was identified a factor solution with 5 items and acceptable internal consistency and structural validities. Furthermore, the PSPA was a two-factor solution with 10 items and acceptable internal consistency and structural validities. In the Study 2, the results showed that the HAPA-E model provided a good fit to the data and explained 17% of the variance in PA among Japanese exercise performers. Environmental factor had an indi-

* 愛知大学地域政策学部 Faculty of Regional Policy, Aichi University, Aichi, Japan.
** 岐阜聖徳学園大学教育学部 Faculty of Education, Gifu Shotoku Gakuen University, Gifu, Japan.

rect reduction effect on PA through negative outcome expectancy and behavioral intention. On the other hand, environmental factor had an indirect increasing effect on PA through planning and a direct increasing effect on PA. However, we could hardly confirm by the map that the PA locations influenced PA.

Conclusion: These results suggest that the HAPA-E is a valid model for predicting PA among Japanese exercises performers. Environmental factor in the HAPA-E had reduction or increasing effects on PA. However, the influence of environmental factor such as the PA locations to PA is hardly confirmed by the map. These findings imply that it is necessary to limit the sampling area and design PA interventions by considering both psychological and environmental factors.

Key words: physical activity, health action process approach, geographic information system, estimated distance to the physical activity locations.

緒　　言

身体活動が、メンタルヘルスの改善や心血管系および呼吸器系機能の改善といった心身の健康面への望ましい効果をもつことが報告されている[4]。しかしながら、我が国では、定期的に運動を行っている者の割合は、男性 32.2％、女性 27.0％と多くないのが現状である[19]。特に、身体活動が生活習慣病の予防に効果を果たすことが指摘されていることから[8,12,17,27]、積極的に身体活動を促進させる介入方法を構築する必要性が考えられる。そのためには、まず、運動習慣のある者の身体活動が、どのような要因に影響を受けて促進されるのかを明らかにする必要がある。

これまでに、身体活動を促進させる要因として、心理的要因を中心に、個人や少人数を対象にした心理・行動モデルに基づく介入が行われ、心理・行動モデルの有効性が示されている。例えば、身体活動をはじめとした健康行動に至るまでの心理的プロセスを示したモデルに Health Action Process Approach（以下，HAPA）[29] がある（図 1 ）。HAPA は、 5 つの心理的変数（リスク知覚，結果予期，自己効力感，行動意図，計画）と従属変数となる行動から構成されている。そして、HAPA は、行動意図を発達させる動機づけ段階と実際の行動へと導く意図段階からなる過程を通じて、行動が実行される過程を表している。HAPA は、従来の行動モデルで指摘されている「行動意図と行動の不一致」[32] を考慮した行動モデルであり、欧州を中心とした中高年者の身体活動の予測モデルとしての有用性が示されている[5,6,20,30,31,33,38]。また、我が国では、HAPA が大学生の身体活動の予測モデルとして有用であることが報告されている[3]。このように、HAPA は身体活動の発現に至るまでの心理的なプロセスを説明することが可能であり、HAPA を理論的裏付けとした身体活動の促進を目的とした介入では、一定の効果が期待できると考えられる。しかしながら、身体活動を促進さ

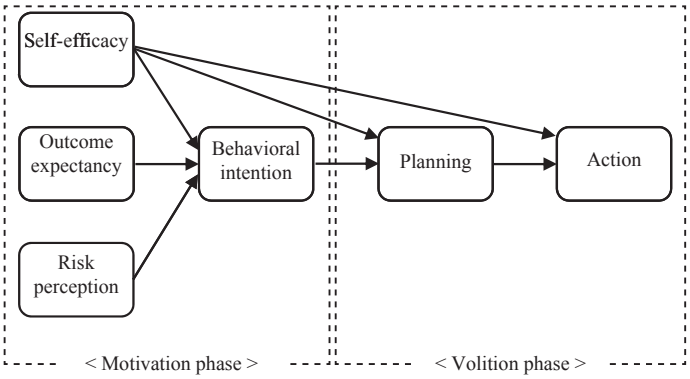

図 1 ．簡易化された Health Action Process Approach（HAPA）モデル
Fig.1. Simplified HAPA model.

Risk perception: リスク知覚、Outcome expectancy: 結果予期、Self-efficacy: 自己効力感、Behavioral intention: 行動意図、Planning: 計画、Action: 行動、Motivation phase: 動機づけ段階、Volition phase: 意図段階

せるための方向性や影響力を把握するためには、心理的要因だけに限定することなく、環境要因など心理的要因以外の要因を含めた因果モデルのなかで総合的に検討することの必要性が示唆されている[23]。そのため、心理的要因だけで構成されているHAPAのような心理・行動モデルに環境要因を加えて検討する必要がある。このように、HAPAに環境要因を加えることで、心理的要因と環境要因の双方から身体活動の促進に対するアプローチが期待できる。

環境要因は、近年、身体活動に関連する要因として着目され、大規模集団に働きかけるポピュレーションアプローチの観点からも着目されている要因である。例えば、我が国では、近隣環境と身体活動の関連性の検討が行われ[10,13,14,18]、特に、中高年者や勤労者においては、身体活動量が自宅および自宅周辺の生活環境と関連していることが示されている[26,35]。また、これまでに、環境要因のなかで、「身体活動のための施設」、「歩道」、「商店やサービス」、「交通の安全性」が身体活動量と関連性があることが報告されている[7]。このように、近年、身体活動を促進する近隣環境要因に着目した研究が行われるようになっているが、我が国では近隣環境と身体活動の関連性の検討に留まり、身体活動を行うための施設や場所といった特定の環境と身体活動との関連性の検討は十分に行われていない。身体活動に影響する環境要因を「身体活動を行うための施設や場所」に限定することにより、スポーツ施設や場所などがどのくらいの距離にあると身体活動が行われやすいかが明らかになるため、身体活動を増加させる方策の考案が可能となる。そのため、環境要因のなかでも、特に「身体活動を行うための施設や場所」をHAPAに加えて、モデルを拡張し、身体活動の促進に影響する心理的要因と環境要因の因果関係を明らかにすることが重要だと考えられる。しかしながら、HAPAを構成する心理的要因の内、運動に対する行動意図および計画を測定する心理尺度が十分に検討されていない。特に、HAPAのように複数の要因によって行動の説明が行われている行動理論やモデルなどでは、各要因を測定する尺度の項目数が多いと、必然的に全体の項目数が多くなることが見込まれる。尺度に含まれる項目数が多い場合、それに回答する調査対象者の負担が大きくなり、データに偏向が生じる原因になることが示唆され[24]、HAPAのようなモデルでは、身体活動に至るまでの心理的なプロセスを把握できない可能性が考えられる。簡便な尺度に必要とされている最適な項目数が、1因子あたり4項目程度との示唆があることから[15]、HAPAを構成する心理的要因である身体活動に対する行動意図と身体活動の計画の測定においては、可能な限り項目数を精選した尺度を開発する必要がある。

更に、効果的に身体活動を推進するためには、個人を対象としたハイリスクアプローチとポピュレーションアプローチの組み合わせが重要だと示唆されている[9]。HAPAは、ハイリスクアプローチに多く活用されていると考えられる[5,6,20,30,31,33,38]。そのため、HAPAにポピュレーションアプローチの観点を加え、近年の保健医療の分野において活用が進められている地理情報システム（geographical information systems; GIS）を用いて、「身体活動を行うための施設や場所」といった環境要因と身体活動量との関係性を検討することは意義深い。例えば、GISを用いて個人の身体活動に関する地理的事象を地図化ならびに分析することで、空間的特性をふまえた考察や検証が可能となり、ポピュレーションアプローチの介入手法に対するエビデンスの蓄積に貢献できることが考えられる。事実、欧米ではHealth GIS研究の発達が著しく、日本の保健医療分野においてもGISへの関心が高まっている[21]。地図は、非専門家にとっても理解しやすい視覚化の手段であるため[21]、GISから得られた成果は、研究者をはじめ保健行政の意思決定者あるいは市民との間で、身体活動の運動実施にかかわる環境要因に対しての問題意識を共有し、運動実施のための環境整備に寄与することが見込まれる。更に、GISでは既存の統計データ（例：パーソントリップ調査，国勢調査）を活用することが可能であり、実際の調査の際に少ない質問項目数（例：移動手段と移動時間の回答から，目的地までの移動手段ごとの距離を算出することが可能）から環境要因を多面的に推定することができる。そして、GISによって測

定・推定された距離などの環境要因を HAPA のような心理的プロセスを示すモデルに変数として加えて検討することで、身体活動の促進に影響する心理的要因と環境要因の因果関係を示すことが可能であると考えられる。

そこで、本研究の目的では、研究 1 において、HAPA を構成する心理的要因である運動に対する行動意図および計画を測定する心理尺度を開発し、研究 2 において、運動実施者を対象に、環境要因として身体活動と関連性が示されている「運動実施の施設・場所」が、HAPA モデルのなかで、どのように影響するか探索的に検討し、更に、「運動実施の施設・場所」を GIS を用いて地図化することを試みた。

方　　法

A．調査時期および対象者

研究 1

2011 年 9 月から 2011 年 12 月に、東海地方にある 4 年制私立大学 1 校に在学する大学生 1127 人（男性 585 人，女性 542 人）を対象に調査を実施した。対象者の内、日本語読解能力を考慮し、留学生 30 人（男性 5 人，女性 25 人）を除き、質問紙に記入漏れなく回答をした日本人大学生 1019 人（男性 519 人，女性 500 人，平均年齢 18.73 歳，SD = 0.64）を解析対象とした。

研究 2

第 1 調査は 2012 年 7 月初旬に行い、第 2 調査は 2012 年 7 月下旬に行った。2 回の調査に回答した調査対象者 2000 人の内、第 2 調査において、「普段、運動していない」と回答した者、データに欠損があった者を除く、日本人成人の運動実施者 960 人（男性 499 人，女性 461 人，平均年齢 39.60 歳〔20〜59 歳〕，SD = 10.80）を解析対象とした。

B．調査方法

研究 1

授業内で質問紙法による集合調査を実施した。

研究 2

インターネット調査会社の登録モニター（2012 年 8 月現在で約 226 万人）の内、日本全国からランダムに抽出された 20〜59 歳の成人に対して、インターネット調査会社より調査協力の依頼を e-mail にて配信し、e-mail に添付されている URL より調査画面へアクセスする方法によって調査を行った。第 1 調査では、回答者が 2800 人に達した時点で、調査が終了し、第 2 調査では、第 1 調査において、回答に著しい偏重がみられた回答者を除いた回答者全員に配信し、回答者が 2000 人に達した時点で調査を終了した。回収率は第 1 調査が 12％、第 2 調査が 83％であった。なお、本調査では、対象者に対して個人情報の保護が厳守される旨を web 画面上で説明し、調査の回答をもって同意することとし回答を得た。また、回答者には、インターネット調査会社が独自に発行しているポイントが贈与された。

C．調査内容

研究 1

1）属性

調査対象者の年齢、性別について回答を求めた。

2）運動に対する行動意図尺度

運動に対する行動意図を測定するために、先行研究[25,30] を参考に第 1 著者が原案を作成し、第 1 著者とスポーツ心理学および健康心理学を専門とする第 2 著者との間で、参考とした各質問項目がもつ意味合いについて検討した後、日本語の明瞭性を勘案しながら、8 項目を準備項目として作成した。各項目への回答は、「1 ：全くそう思わない」〜「5 ：とてもそう思う」の 5 件法で求めた。

3）運動に対する計画尺度

運動の実施に対する計画を測定するために、先行研究[25] を参考に、運動に対する行動意図尺度と同様の手続きで、11 項目を準備項目として作成した。各項目への回答は、「1 ：全くそう思わない」〜「5 ：とてもそう思う」の 5 件法で求めた。

研究 2

1）属性

年齢、性別、職業の有無、年収、学歴、身長、体重、婚姻状況、居住地の郵便番号の回答を求めた。

2）身体活動量

身体活動量を調べるために、Kasari[16] の身体活動指標を改定し、信頼性と妥当性が確認された Kasari の身体活動指標修正版[11] を用いた。本指標

は、運動・スポーツ活動における運動実施頻度、運動強度、運動実施時間の積で身体活動得点が算出され、得点の範囲は 0 〜100 ポイントとなり、高得点ほどよく運動・身体活動を行っていることを意味する。本指標は、1 日の平均歩行数（r = .46, P < .01）と運動消費量（r = .45, P < .01）との有意な中等度の相関が得られている[11]。橋本[11] では、運動・スポーツ活動における運動実施頻度を 5 段階、運動強度を 4 段階、運動実施時間を 5 段階で測定しているが、本研究では運動を実施していない調査対象者も回答できるように、運動実施頻度を「0 ：運動していない」「1 ：月 1 回程度」「2 ：月 2 〜 3 回程度」「3 ：週 1 〜 2 回程度」「4 ：週 3 〜 4 回程度」「5 ：ほぼ毎日」の 6 段階、運動強度を「0 ：運動していない」「1 ：きつくない運動」「2 ：適度なきつさの運動」「3 ：かなりきつい運動」「4 ：非常にきつい運動」の 5 段階、運動実施時間を「0 ：運動していない」「1 ：20 分未満」「2 ：20〜30 分未満」「3 ：30〜60 分未満」「4 ：60〜90 分未満」「5 ：90 分以上」の 6 段階とした。

3）HAPA を構成する変数

（1）運動に対する行動意図尺度

研究 1 で開発される運動に対する行動意図尺度を用いた。各尺度への回答は、「1 ：全くそう思わない」〜「5 ：とてもそう思う」の 5 件法で求めた。

（2）運動に対する計画尺度

研究 1 で開発される運動に対する計画尺度を用いた。各尺度への回答は、「1 ：全くそう思わない」〜「5 ：とてもそう思う」の 5 件法で求めた。

（3）身体不活動に伴うリスク知覚尺度

身体不活動に伴うリスク知覚を測定するために、身体不活動に伴うリスク知覚尺度[1] を用いた。各項目への回答は、「1 ：全くそう思わない」〜「5 ：とてもそう思う」の 5 件法で求めた。

（4）運動に対する結果予期尺度

運動に対する結果予期を測定するために、運動に対する結果予期尺度[2] を用いた。各項目への回答は、「1 ：全くそう思わない」〜「5 ：とてもそう思う」の 5 件法で求めた。

（5）運動に対する自己効力感

運動の実施に対する自己効力感を測定するために、先行研究[25,30,33] を参考に、「私は、運動に対する考え方を見直す必要があっても、近日中に定期的な運動を始めることができる」、「私は、無理に運動をしなければならなくなっても、近日中に定期的な運動を始めることができる」、「私は、運動することを頑張らなければならなくても、近日中に定期的な運動を始めることができる」、「私は、運動をする目的があまり明確ではなくても、近日中に定期的な運動を始めることができる」の 4 項目を用いた。各項目への回答は、「1 ：全くそう思わない」〜「5 ：とてもそう思う」の 5 件法で求めた。本尺度の信頼性と妥当性は、本調査対象者である運動実施者（960人）から得られたデータより算出した Cronbach's α 係数（α = .878）と構成概念妥当性（GFI = .997, AGFI = .985, CFI = .999, RMSEA = .039）にて確認されている。

4）環境要因

運動施設・場所に通う起点から運動施設・場所までの物理的な距離を環境要因とし、本研究では、第 5 回東京都市圏パーソントリップ調査[36]（以下，PT 調査）を参考に、運動施設・場所に通う起点となる場所の住所（道路・歩道，体育館，プール，フィットネスクラブなど）、運動施設・場所までの移動手段（徒歩，自動車，バス，電車〔路面電車・地下鉄を含む〕，バイク，自転車）、運動施設・場所までの移動時間（分）の設問項目を作成し、回答を求めた。なお、運動実施場所が自宅の場合は、移動時間を「1 分」と回答するように求めた。

D．統計処理

研究 1

各尺度の原案に対して、最尤法・Promax 回転による探索的因子分析を行い、尺度の因子構造の検討を行った。そして、探索的因子分析によって抽出された因子の信頼性を検討するために Cronbach の α 係数を算出した。また、各尺度の構成概念妥当性を検討するために、探索的因子分析によって抽出された因子構造に基づいて、最尤法による検証的因子分析を行った。推定方法は、最尤

法を用い、モデルの識別性を確保するために、潜在変数の分散を 1 に固定し、誤差変数から観測変数への各パスを 1 に固定した。モデルのデータへの適合性の検討には、GFI、AGFI、CFI、RMSEA を用いた。本研究では、GFI、AGFI および CFI の値が、.90 以上の場合にモデルの当てはまりが良いと判断し[37]、RMSEA は、. 1 以下の場合にモデルの当てはまりが十分であると判断した[34]。なお、分析には、IBM SPSS Statistics 20.0、IBM SPSS Amos 20J を用いた。

研究 2

1）運動施設・場所までの推定距離の算出

運動施設・場所までの推定距離（以下，推定距離）を算出するにあたり、本研究では第 5 回東京都市圏 PT 調査[36] の結果を用いることにした。PT 調査では、出発地から到着地へ至るまでの交通手段および時間を把握することができる。そこで、まず PT 調査における出発地から到着地までの距離を GIS により算出し、移動手段ごとの推定速度を求めた。次に、移動手段ごとの推定速度と本調査による移動時間を用いて、調査対象者別の推定距離を推計した。ただし、都市部と郊外部とでは同一交通手段でも移動速度が異なると考えられるため、計算の際には起点となる場所を運動施設・場所に通う起点となる場所の住所から都市部（東京特別区および政令指定都市）と郊外部（それ以外）にそれぞれ分けた。なお、GIS には ESRI 社 ArcGIS10 を用いた。

2）環境要因を加えた HAPA のモデル検証

本調査で用いた各尺度の下位尺度に含まれる項目得点を合計した下位尺度得点を算出し、各下位尺度得点と推定距離を用いて、共分散構造分析により環境要因を加えた HAPA のモデル検証を行った。推定方法は、最尤法を用い、モデルの識別性を確保するために、誤差変数から観測変数への各パスを 1 に固定した。なお、モデルのデータへの適合性の検討は、研究 1 と同じ基準で行い、分析には Amos 20J を用いた。

3）身体活動量の地図化

アンケートによって得られた身体活動量と運動施設の立地との空間的相関が、環境要因を加えた HAPA の結果とどの程度整合性があるかを検証するために、身体活動量の地図化を行うことにした。運動施設・場所に通う起点と運動施設の住所はアンケートにより所与であるため、CSV アドレスマッチングサービス[注 1）] により緯度経度を取得してそれぞれポイントデータに変換し、地図化した。そして、施設からの距離が身体活動量にどの程度影響を与えているのかを、地図化により環境要因を加えた HAPA の結果と比較した。なお、身体活動量の地図化にあたっては解析対象者の住所情報が必要となるが、対象者 960人のうち、町丁字レベルで把握可能であったのは 466人（48.5％）であった。これらの内、運動施設として利用の多かった「フィットネスクラブ」(53人）と「公園」（33人）を対象として運動施設と身体活動量の地図化を行った。検証地域には、大都市圏に位置し運動施設が多く立地していること、そして地図化可能な対象者が最も多かったこと、推定距離の算出に東京都市圏 PT 調査を利用していることなどを考慮し、世田谷区周辺を選定した。フィットネスクラブには i タウンページ[注 2）] に「フィットネスクラブ」として掲載されている施設を、公園には国土数値情報ダウンロードサービス[注 3）] において「都市公園（点)」として公開されているものをそれぞれ利用した。なお、GIS には ESRI 社 ArcGIS10 を用いた。

注 1）東京大学空間情報科学研究センターの「CSV アドレスマッチングサービス（http://newspat.csis.u-tokyo. ac.jp/geocode/)」を使用した（2012年12月11日参照)。

注 2）株式会社 NTT タウンページの「i タウンページ（http://itp.ne.jp/)」を使用した（2012年12月11日参照)。

注 3）国土交通省国土政策局の「国土数値情報ダウンロードサービス（http://nlftp.mlit.go.jp/ksj/)」を使用した（2012年12月11日参照)。

結　　果

研究 1

1．運動に対する行動意図尺度

運動に対する行動意図尺度の原案 8 項目に対し、探索的因子分析を行った。固有値の減衰状況およびスクリープロットから、 1 因子構造を想定して分析を行い、負荷量が .40 未満であった 3 項目を除外し、再度分析を行った。その結果、 1 因

表 1．運動に対する行動意図尺度の探索的因子分析結果
Table 1. Results of exploratory factor analysis in the behavioral intention scale for physical activity.

Items	Factor loading	h^2
私は、健康のために、運動するつもりだ	.837	.701
私は、生活習慣病の予防のために、運動するつもりだ	.806	.650
私は、体調を整えるために、運動するつもりだ	.778	.606
私は、理想的な体重を維持するために、運動するつもりだ	.661	.437
私は、気分転換のために、運動するつもりだ	.419	.176
cumulative contribution ratio（%）	51.379	

表 2．運動に対する計画尺度の探索的因子分析結果
Table 2. Results of exploratory factor analysis in the planning scale for physical activity.

Items	Factor loading		h^2
	Factor 1	Factor 2	
私は、あまり気分がのらないときでも、運動を継続できるように計画している	.942	−.064	.806
私は、忙しくて時間がないときでも、運動を継続できるように計画している	.870	−.047	.702
私は、身体が疲れていると感じたときでも、運動を継続できるように計画している	.818	.010	.681
私は、あまり天気が良くないときでも、運動を継続できるように計画している	.657	.158	.600
私は、ストレスを感じたときでも、運動を継続できるように計画している	.628	.227	.645
私は、どこで運動をするか計画している	−.093	.966	.816
私は、どのような運動をするか計画している	−.051	.911	.768
私は、いつ運動をはじめるか計画している	.088	.776	.705
私は、運動の実施時間・頻度・強度について、どのくらい運動を実施するか計画している	.299	.600	.698
私は、誰と運動するか計画している	.120	.524	.377
cumulative contribution ratio（%）	59.303	67.988	
factor correlation	1.000	.696	

子 5 項目が抽出された（表 1 ）。内的整合性を示す信頼性係数（Cronbach's α）を算出したところ、α = .824 であった。更に、検証的因子分析の結果、モデルの適合を表す各指標は、GFI = .981、AGFI = .942、CFI = .978、RMSEA = .094 を示し、本研究の基準を満たす値であった。

2．運動に対する計画尺度

運動に対する計画尺度の原案 11 項目に対し、探索的因子分析を行った。固有値の減衰状況およびスクリープロットから、 2 因子構造を想定して分析を行い、負荷量が .40 未満であった 1 項目を除外し、再度分析を行った。その結果、 2 因子各 5 項目計 10 項目が抽出された（表 2 ）。第 1 因子は、運動実施の障害となる要因に対して、どの程度の計画があるかを問う項目から構成されているため、「coping planning（以下，CP）」と命名した。第 2 因子は、運動実施に直接的に関係する詳細な計画（いつ，どこで，どのように）を表す項目内容から構成されているため、「action planning（以下，AP）」と命名した。各因子の内的整合性を示す信頼性係数（Cronbach's α）を算出したところ、第 1 因子の CP は、α = .911 であり、第 2 因子の AP は、α = .901 であった。更に、検証的因子分析の結果、モデルの適合を表す各指標は、GFI = .934、AGFI = .893、CFI = .959、RMSEA = .095 を示し、AGFI 以外は本研究の基準を満たす値であった。

研究 2

1．対象者の特性

本研究の調査対象者 960 人の属性および身体的特徴を表 3 および表 4 に示した。調査対象者の 54.6% が既婚者であり、50.9% が大学卒あるいは大学院卒であった。また、74.8% が有職者であり、35.9% が世帯収入 200 万円以下であった。調査対

表 3．対象者の属性
Table 3. Descriptive characteristics of participants（numbers and percentages）.

	n	%
Marital status		
Unmarried	436	45.4
Married	524	54.6
Educational level		
4-years university or greater	489	50.9
2-years university or high school or junior high school	471	49.1
Employment status		
Employed	718	74.8
Not employed	242	25.2
Household income level		
< 2000000 yen	345	35.9
< 4000000 yen	233	24.3
< 6000000 yen	183	19.1
< 8000000 yen	111	11.6
< 10000000 yen	51	5.3
≥ 10000000 yen	37	3.9

表 4．対象者の身体的特徴
Table 4. Physical characteristics of participants.

Variables	Male（n = 499）	Female（n = 461）	Total（n = 960）
Height（cm）	171.27 ± 5.74	158.34 ± 5.57	165.06 ± 8.60
Weight（kg）	68.77 ± 11.88	53.05 ± 8.77	61.22 ± 13.11
BMI（kg/m^2）	23.40 ± 3.52	21.17 ± 3.42	22.33 ± 3.65

BMI; body mass index.

表 5．運動施設・場所までの移動手段
Table 5. Means of transportation to the physical activity locations.

	n	%
Walking	459	47.8
Car	310	32.3
Bus	10	1.0
Train（include tram and subway）	46	4.8
Motor bicycle	19	2.0
Bicycle	116	12.1

象者の身体的特徴として、BMI の平均は、男性が 23.40 kg/m^2（*SD* = 3.52）であり、女性が 21.17 kg/m^2（*SD* = 3.42）であった。

2．運動実施にかかわる環境要因

運動施設・場所までの平均移動時間は、16.17 分（*SD* = 19.49）であった。運動施設・場所までの移動手段は、徒歩が 47.8%、自動車が 32.3%、自転車が 12.1%、電車（路面電車・地下鉄を含む）が 4.8%、バイクが 2.0%、バスが 1.0%であった（表 5）。移動手段から算出した移動手段ごとの時速は、都市部では、徒歩が 6.8 km/h、自動車が 11.6 km/h、バスが 13.7 km/h、電車が 16.7 km/h、バイクが 9.7 km/h、自転車が 8.1 km/h であった。郊外部では、徒歩が 4.0 km/h、自動車が 10.1 km/h、バスが 13.6 km/h、電車が 18.7 km/h、バイクが 7.4 km/h、自転車が 5.5 km/h であった（表 6）。

3．環境要因を加えた HAPA のモデル検証

推定距離ならびに本調査で用いた各尺度の下位尺度得点の平均値および標準偏差を表 7 に示した。共分散構造分析を行った結果、環境要因としての推定距離を加えた HAPA のデータへの適合性は GFI = .996、AGFI = .982、CFI = .995、RMSEA = .032 であり、身体活動量に対する説明率は 17% であった（図 2）。推定距離からの HAPA を構成する変数への影響性は、「推定距離」から「自己効力感」、「ポジティブ結果予期」、「リスク知覚」へのそれぞれのパス係数は有意な影響性は認めら

表 6．移動手段ごとの時速
Table 6. Velocity of each means of transportation.

	Urban area（km/h）	Suburbs area（km/h）
Walking	6.8	4.0
Car	11.6	10.1
Bus	13.7	13.6
Train（include tram and subway）	16.7	18.7
Motor bicycle	9.7	7.4
Bicycle	8.1	5.5

※ The velocity of each means of transportation is calculated from the data of the fifth Tokyo urban area person trip survey（2008）.

表 7．各変数の記述統計
Table 7. Descriptive statistics of each variable.

Variables	Mean	*SD*	Min	Max
Risk perception for physical inactivity	16.47	4.02	5	25
Positive outcome expectancy for PA	17.51	3.70	5	25
Negative outcome expectancy for PA	12.17	3.73	5	25
Self-efficacy for PA	12.69	3.18	4	20
Behavioral intention for PA	19.23	3.62	5	25
Planning for PA	30.71	8.86	10	50
Estimated distance to sports facilities	2.40	3.87	.07	37.31
Amount of PA	15.74	13.37	0	80

SD; standard deviation, PA; physical activity.

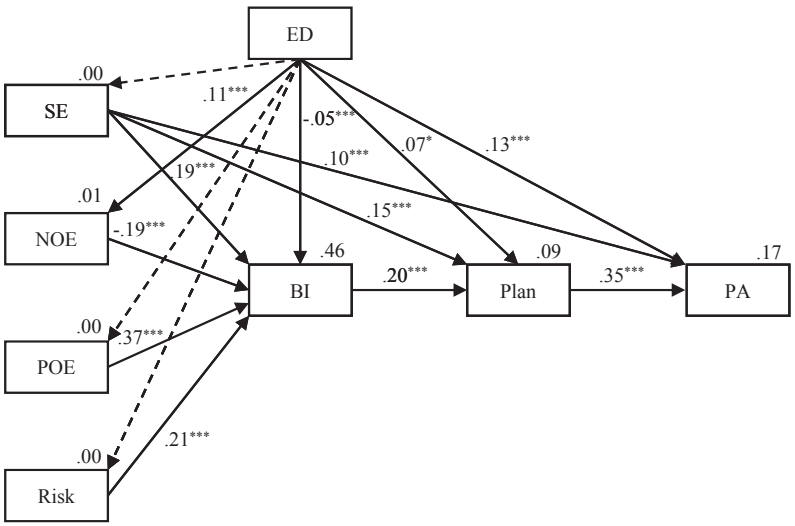

図 2．環境要因を含めた HAPA モデル（標準化推定値）
Fig.2. Environment version of the HAPA（HAPA-E）model（Standardized estimates）.

Fit index：GFI = .996, AGFI = .982, CFI = .995, RMSEA = .032.
* $P < .05$, *** $P < .001$.
Errors variables were not presented to improve the clarity of the figure.
A dotted line is statistically non-significant.
All path are standardized.

Risk: risk perception for physical inactivity, POE: positive outcome expectancy for PA, NOE: negative outcome expectancy for PA, SE: self-efficacy for PA, BI: behavioral intention for PA, Plan: planning for PA, ED: estimated distance to sports facilities, PA: physical activity.

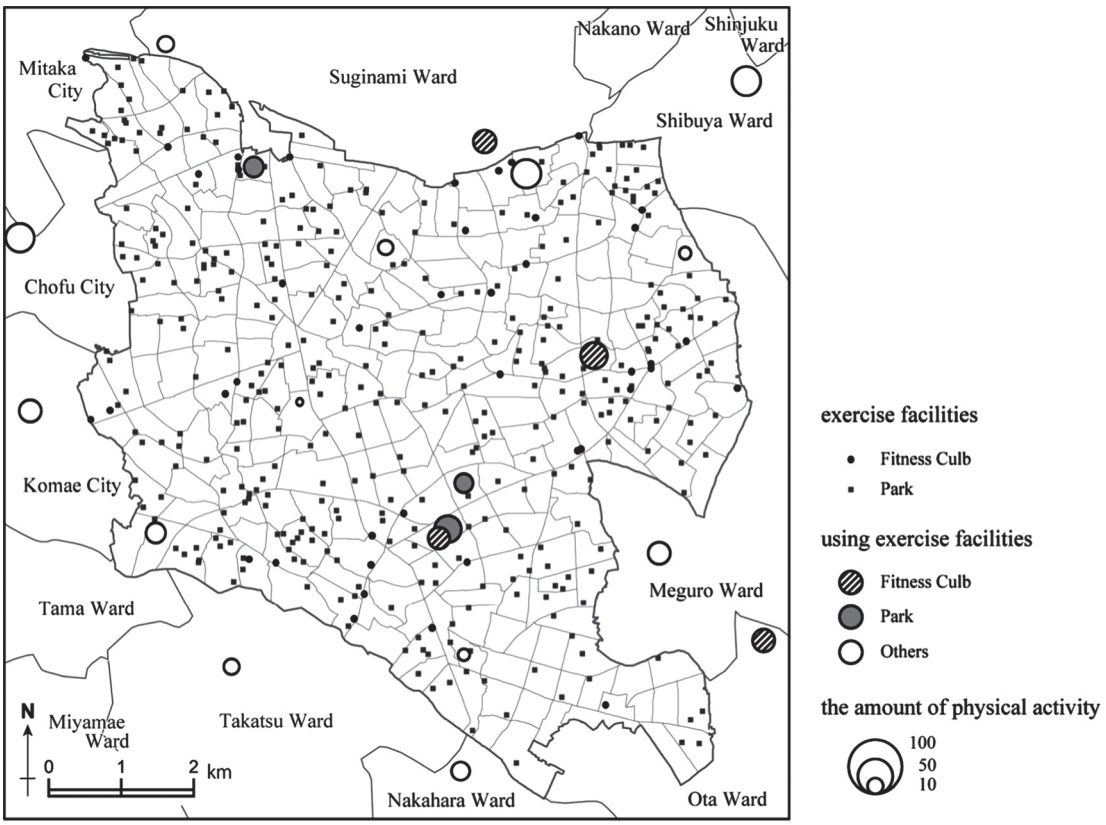

図 3．世田谷区周辺における身体活動量の地理的分布
Fig.3. Geographical distribution of the amount of physical activity surrounding Setagaya Ward.

れなかった。一方、「推定距離」から「ネガティブ結果予期」へのパス係数（$\beta = .11, P < .001$）、「推定距離」から「計画」へのパス係数（$\beta = .07, P < .05$）、「推定距離」から「身体活動量」へのパス係数（$\beta = .13, P < .001$）は、すべて正の影響性を示した。「推定距離」から「行動意図」へのパス係数（$\beta = -.05, P < .05$）は、負の影響性を示した。

4．身体活動量の地図化

図 3 に、フィットネスクラブおよび公園を利用する回答者の分布および身体活動量を示した。世田谷区周辺において町丁字レベルで把握可能な回答者は 20 人であり、世田谷区にはフィットネスクラブは 43 か所、公園（都市公園）は 371 か所立地していた。それぞれの出発地から利用施設までの距離（直線距離）を計算すると、フィットネスクラブは少なくとも 564 m、公園は少なくとも 180 m でそれぞれ到達可能であることが明らかとなった。

考　　察

本研究では、研究 1 において、HAPA を構成する心理的要因である運動に対する行動意図および計画を測定する心理尺度を開発し、研究 2 において、運動実施者を対象に、環境要因として身体活動と関連性が示されている「運動実施の施設・場所」が、HAPA モデルのなかで、どのように影響するか探索的に検討し、更に、「運動実施の施設・場所」を GIS を用いて地図化することを試みた。

まず、研究 1 において、運動に対する行動意図尺度および運動に対する計画尺度の開発を行った。各尺度の内的整合性を示す信頼性係数（Cronbach's α）は、.80 以上の十分な値を示し、いずれの尺度も信頼性を有する尺度だと考えられる。一方、各尺度のモデルの適合を表す各指標は、運動に対する行動意図尺度は本研究の基準を満たしたが、運動に対する計画尺度の AGFI が .90 を下回る結果となった。しかし、AGFI の値が、$.85 \leqq \text{AGFI} < .90$ の範囲にある場合にモデルの当てはまりが十分である[28] との報告があることから、許容範囲の値であると判断した。以上のことから、いずれの尺度も構成概念妥当性を有する尺度だと考えられる。また、各尺度ともに 1 因子あたり 5

項目で構成されており、簡便な尺度とされる 1 因子あたり 4 項目程度[15] とほぼ同程度の項目数で構成されていることから、HAPA のように複数の尺度を用いる必要性のあるモデルを検証する際に使用することが可能だと考えられる。

次に、研究 2 では、環境要因として運動施設・場所までの推定距離を加えた HAPA のモデル検証を行った。その結果、本モデルの適合性は概ね良好であり、日本人の運動実施者の身体活動を説明するモデルとして適用可能であることが示唆された。また、本研究の環境要因を加えた HAPA が示す身体活動量の説明率は 17% であり、この説明率は、環境要因は含まれていないが、HAPA を用いて身体活動を検討した先行研究[3,5,6,25,31,33,38] が示す説明率の範囲（6 〜39%）に含まれていることからも、環境要因を加えた HAPA は、日本人の運動実施者の身体活動を予測する行動モデルとして適用可能であることが示唆された。

環境要因が HAPA を構成する各変数に対して与える影響性について探索的に検討したところ、環境要因としての運動施設・場所までの推定距離は、身体活動量に対して二面性の影響を与える、つまり、身体活動量を増加あるいは減少させる要因であることが示された。すなわち、HAPA における動機づけ段階においては、推定距離がネガティブな結果予期を媒介して、間接的に行動意図を減少させ、また、行動意図を直接的に減少させることが示された。このことから、運動に対する動機づけが不十分である場合には、運動施設・場所までの距離が遠いほど移動に時間を必要と考え、運動以外のことに費やす時間が少なくなるといったネガティブな結果予期が高まり、身体活動を行おうと考える行動意図が減じてしまい、結果的に、身体活動量が少なくなることが推察される。したがって、運動実施者であっても、運動に対する動機づけが十分に形成されていない者に対しては、身近な場所で運動実践が行えることを伝える、あるいは、近所の運動施設の場所の紹介を行うことが、身体活動量の増加につながるのではないかと考えられる。

一方で、HAPA における意図段階において、推定距離は、行動計画を経由して、身体活動量を間接的に増加させ、また、身体活動量を直接的に増加させることが示された。この結果から、運動に対する動機づけが十分に形成され、運動に対する意図が形成されている場合、運動施設・場所までの距離が遠いほど、その場所までの移動手段や時間などを詳細に計画することにより、実際の身体活動量の増加につながることが推察される。したがって、運動実施者において、運動に対する意図が十分に形成されている者に対しては、身近な場所だけではなく、遠方にある運動施設でも対象者にとって利用しやすい施設を紹介することが、身体活動量の更なる増加につながるのではないかと考えられる。しかし、身体活動量を地図化した図 3 からは、距離の影響はほとんど認められなかった。これは、検証地域とした世田谷区周辺は運動施設がほぼ空間的に均等に分布しており、運動施設へのアクセシビリティの地域差がほとんどないことが影響していると考えられる。なお、PT 調査による推定距離と最短施設までの距離とを比較すると、フィットネスクラブは平均 80.7 m と推定が良好であった一方、公園は平均 758.6 m とやや差が大きくなった。このことは、フィットネスクラブを利用する場合は最も近い施設を利用する傾向にあるのに対し、公園の場合は、あえてやや遠い施設を利用する傾向にあるとも解釈できよう。

本研究で用いた HAPA は、身体活動といった行動を実行するまでの心理的なプロセスを示すモデルであり、本研究の結果から、環境要因が身体活動の発現に至るまでの心理的なプロセスの各段階に応じて異なる影響を示すことが示唆された。運動実施者にとって、身体活動を動機づける段階において、環境要因が間接的に身体活動に対して負の影響を示すことから、運動を実施していない者に対しても負の影響を示すことが推察される。今後は、運動を実施していない者に対しても同様な調査を行い、HAPA のような因果モデルのなかで、身体活動と環境要因を総合的に検討する必要がある。

最後に、本研究の限界を述べる。本研究の限界として、第 1 に、インターネット調査を使用している点があげられる。インターネット調査での回答者が、日本人の全体を代表しているとは言い難

いことが指摘されている[22)]。今後は、他の調査法を併用し、検討する必要性があると考えられる。第 2 に、運動施設・場所までの推定距離の算出に東京都市圏の PT 調査から得られた各移動手段の時速を用いて推定している点である。PT 調査は、都市圏ごとに実施されており、本来であれば、都市圏ごとの PT 調査結果から各移動手段の時速を算出するのが妥当だと考えられる。しかしながら、都市圏ごとの PT 調査結果がすべて公開されているとは限らず、そのため、入手可能であった東京都市圏の PT 調査結果から算出を行った。そのため、東京都市圏以外の運動実施者の推定距離は、誤差が生じている可能性が考えられる。今後は、都市圏ごとに調査を行い、都市圏ごとに身体活動に対する環境要因の影響性について検討を行う必要がある。第 3 に、身体活動量と運動実施の施設・場所の地図化が、必ずしも十分な知見が得られなかった点である。本研究では、全国を対象としたインターネット調査であったため、対象者が各地に分散しており、特定の検証地域における運動実施の施設・場所を地理事象とした考察や検討を行うための十分な数の調査対象者があったとは言い難い。そのため、今後は、調査地域を市区町村までに限定するような小規模範囲を対象とした調査において、身体活動量と運動実施の施設・場所の地図化を検討する必要性が考えられる。

総　　括

本研究では、HAPA を構成する心理的要因である運動に対する行動意図および計画を測定する信頼性と妥当性を兼ね備えた尺度を開発した。また、日本人成人の運動実施者を対象に、身体活動を予測可能なモデルである HAPA における、環境要因の影響性を検討した。その結果、環境要因は身体活動量に対して、ネガティブな結果予期や行動意図を経由して間接的に身体活動量を減じる影響性があり、また、行動計画を経由して間接的に身体活動量を増加させ、更に、直接的にも身体活動量を増加させる影響性があることが明らかとなった。しかしながら、本研究では、特定の検証地域の調査対象者数が限られていたこともあり、環境要因として運動実施の施設・場所と身体活動量を地図化したが、距離の影響はほとんど認められなかった。今後は、調査地域を限定して調査対象者のサンプリングを行い、心理的要因および環境要因の双方からの効果的な介入方略を構築していく必要がある。

謝　　辞

本研究は、公益財団法人明治安田厚生事業団第 28 回健康医科学研究助成の支援を賜りました。ここに記して深謝いたします。

参 考 文 献

1）尼崎光洋（2012）: 身体不活動に伴うリスク知覚尺度の開発―リスク知覚と身体活動量の関係性の検討―. 地域政策学ジャーナル，**2**，19-24.
2）尼崎光洋，煙山千尋，駒木伸比古（2013）: 運動に対する結果予期尺度の開発．地域政策学ジャーナル，**2**（印刷中）.
3）尼崎光洋，煙山千尋（2012）: Health action process approach を用いた大学生の身体活動の予測．東海体育学会第 60 会大会研究発表抄録集，24.
4）アメリカスポーツ医学協会編（日本体力医学会体力科学編集委員会監訳）（2011）: 運動処方の指針．原著第 8 版，南江堂，東京.
5）Barg CJ, Latimer AE, Pomery EA, Rivers SE, Rench TA, Prapavessis H, Salovey P（2012）: Examining predictors of physical activity among inactive middle-aged women: an application of the health action process approach. Psychol Health, **27**, 829-845.
6）Caudroit J, Stephan Y, Scanff CL（2011）: Social cognitive determinants of physical activity among retired older individuals: an application of the health action process approach. Br J Health Psychol, **16**, 404-417.
7）Duncan MJ, Spence JC, Mummery WK（2005）: Perceived environment and physical activity: a meta-analysis of selected environmental characteristics. Int J Behav Nutr Phys Act, **2**, 11.
8）福　典之（2007）: 大腸がん（特集 生活習慣病の発症機序と身体活動・運動）．体育の科学，**57**, 894-900.
9）Geoffrey R（曽田研二，田中平三監訳）（1998）: 予防医学のストラテジー．医学書院，東京.
10）埴淵知哉（2012）: 近隣の身体活動環境と運動習慣の関連― JGSS-2010 による分析―．日本版総合的社会調査共同研究拠点研究論文集（大阪商業大学 JGSS 研究センター），**12**，1-10.
11）橋本公雄（2005）: Kasari の身体活動指標修正版の信頼性と妥当性．九州スポーツ心理学研究，**17**，28-29.
12）東　幸仁（2007）：高脂血症（特集 生活習慣病の発症機序と身体活動・運動）．体育の科学，**57**，888-893.

13）Inoue S, Murase N, Shimomitsu T, Ohya Y, Odagiri Y, Takamiya T, Ishii K, Katsumura T, Sallis JF（2009）: Association of physical activity and neighborhood environment among Japanese adults. Prev Med, **48**, 321-325.
14）Ishii K, Shibata A, Oka K（2010）: Environmental, psychological, and social influences on physical activity among Japanese adults: structural equation modeling analysis. Int J Behav Nutr Phys Act, **7**, 61.
15）Jackson SA, Marsh HW（1996）: Development and validation of a scale to measure optimal experience: the flow state scale. J Sport Exerc Psychol, **18**, 17-35.
16）Kasari D（1976）: The effects of exercise and fitness on serum lipids in college women. Unpublished master's thesis, University of Montana. In Sharkey BJ（Ed.,1990）, Physiology of Fitness. Third Edition, 7-8, Human Kinetics Books, Champaign, Illinois.
17）勝川史憲（2007）: 肥満症（特集 生活習慣病の発症機序と身体活動・運動）. 体育の科学，**57**, 901-906.
18）Kondo K, Lee JS, Kawakubo K, Kataoka Y, Asami Y, Mori K, Umezaki M, Yamauchi T, Takagi H, Sunagawa H, Akabayashi A（2009）: Association between daily physical activity and neighborhood environments. Environ Health Prev Med, **14**, 196-206.
19）厚生労働省（2010）: 平成 22 年国民健康・栄養調査結果の概要. http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r98520000020qbb-att/2r98520000021c0o.pdf（accessed 2012-11-03）.
20）Lippke S, Ziegelmann JP, Schwarzer R（2005）: Stage-specific adoption and maintenance of physical activity: Testing a three stage model. Psychology of Sport and Exercise, **6**, 585-603.
21）中谷友樹，谷村　晋，二瓶直子，堀越洋一（2004）: 保健医療のための GIS. 古今書院，東京.
22）大隅　昇（2002）: インターネット調査の適用可能性と限界 : データ科学の視点からの考察. 行動計量学，**29**，20-44.
23）岡　浩一朗，石井香織，柴田　愛（2011）: 日本人成人の身体活動に影響を及ぼす心理的，社会的，環境的要因の共分散構造分析. 体力科学，**60**，89-97.
24）岡安孝弘，片柳弘司，嶋田洋徳，久保義郎，坂野雄二（1993）: 心理社会的ストレス研究におけるストレス反応の測定. 早稲田大学人間科学研究，**6**，125-134.
25）Renner B, Schwarzer R（2007）: Risk and Health Behaviors. http://www.gesundheitsrisiko.de/docs/RACKEnglish.pdf（accessed 2012-02-07）.
26）齋藤義信，小熊祐子，小堀悦孝（2011）: 中高年者における日常身体活動および健康関連指標と環境要因との関係―藤沢市における検討―. 第 26 回健康医科学研究助成論文集，1-14.
27）坂根直樹（2007）: 糖尿病（特集 生活習慣病の発症機序と身体活動・運動）. 体育の科学，**57**，874-880.
28）Schermelleh-Engel K, Moosbrugger H, Müller H（2003）: Evaluating the fit of structural equation models: test of significance and descriptive goodness-of-fit measures. Methods of Psychological Research - Online, **8**, 23-74.
29）Schwarzer R（1992）: Self-efficacy in the adoption and maintenance of health behavior: theoretical approaches and a new model. In Schwarzer R（Ed.）, Self-efficacy: thought control of action, 217-243, Hemisphere, Washington, DC.
30）Schwarzer R, Luszczynska A, Ziegelmann JP, Scholz U, Lippke S（2008）: Social-cognitive predictors of physical exercise adherence: three longitudinal studies in rehabilitation. Health Psychol, **27**, S54-S63.
31）Schwarzer R, Schüz B, Ziegelmann JP, Lippke S, Luszczynska A, Scholz U（2007）: Adoption and maintenance of four health behaviors: theory-guided longitudinal studies on dental flossing, seat belt use, dietary behavior, and physical activity. Ann Behav Med, **33**, 156-166.
32）Sheeran P（2002）: Intention-behavior relations: a conceptual and empirical review. Eur Rev Soc Psychol, **12**, 1-36.
33）Sniehotta FF, Scholz U, Schwarzer R（2005）: Bridging the intention-behaviour gap: planning, self-efficacy, and action control in the adoption and maintenance of physical exercise. Psychol Health, **20**, 143-160.
34）田部井明美（2001）: 共分散構造分析（Amos）によるアンケート処理. 初版，東京図書，東京.
35）田中千晶，田中茂穂（2011）: 勤労者における身体活動支援環境に関する研究. 第 26 回健康医科学研究助成論文集，58-67.
36）東京都市圏交通計画協議会（2008）: 第 5 回東京都市圏パーソントリップ調査. http://www.tokyo-pt.jp/data/index.html（accessed 2012-10-10）.
37）山本嘉一郎，小野寺孝義（2002）: Amos による共分散構造分析と解析事例. 第 2 版，ナカニシヤ出版，京都.
38）Ziegelmann JP, Lippke S（2007）: Planning and strategy use in health behavior change: a life span view. Int J Behav Med, **14**, 30-39.

第 28 回健康医科学研究助成論文集
平成 23 年度 *pp*.65～72（2013.3）

レジスタンストレーニングが細胞外マトリックスに及ぼす影響

小笠原　理　紀*　　中　里　浩　一**　　藤　田　　聡***

EFFECT OF RESISTANCE TRAINING ON SKELETAL MUSCLE EXTRACELLULAR MATRIX

Riki Ogasawara, Koichi Nakazato, and Satoshi Fujita

SUMMARY

Recent studies indicate that matrix metalloproteinases（MMPs）and skeletal muscle extracellular matrix（ECM）, especially basal lamina, components play a significant role in skeletal muscle function and intracellular signal transduction involved in muscle mass regulation. Resistance training（RT）is known to improve muscle function and increase muscle mass. However, the effects of RT on MMPs and ECM are unclear. Thus, the purpose of the study was to investigate the effects of RT on activities and protein expression of MMPs and ECM. Ten male SD rats were divided into 1-exercise bout（1B）or 18-exercise bouts（18B）group. The right gastrocnemius muscle was isometrically trained（maximum isometric contraction was produced via percutaneous electrical stimulation）every other day, whereas the left gastrocnemius muscle served as a control（CON）. Muscles were removed 10 min after the last exercise session. MMP-2 and MMP-9 activities were measured by gelatin zymography. Protein expression of MMPs, tissue inhibitors of metalloproteinases（TIMPs）, and Collagen IV（basal lamina component）were measured by western blottiong. Acute exercise increased MMP-2 and MMP-9 activity with no change in expression of TIMPs in 1B group. However, repeated bouts of exercise attenuated exercise-induced MMPs activation in 18B group. Protein expressions of MMPs were significantly higher in trained muscles than CON in both 1B and 18B groups. Protein expression of collagen IV was not changed by RT. Our results suggest that resistance exercise activates MMPs during initial phase of RT but this response is attenuated with continuation of RT.

Key words: exercise, matrix metalloproteinases, collagen IV, skeletal muscle mass, muscle hypertrophy.

緒　　言

骨格筋は身体運動を司る人体の重要な器官の 1 つであるとともに、糖や脂質を消費する最大の組織でもある。そのため、適切な筋肉を身につけ維持することは、スポーツ選手においてだけでなく、一般の人においても生活習慣病を予防し、健康を維持するうえで重要なポイントになる。特に高齢者の場合には健康であっても加齢とともに筋量・筋機能が低下（サルコペニア）し、身体運動が不自由になるばかりでなく、生活習慣病のリスクも高まることから、筋量を維持しサルコペニアを防ぐための対策が種々検討されている。

骨格筋の細胞外マトリックス（extracellular matrix; ECM）は、骨格筋の構造維持のための静的な役割のみならず、筋サイズの調節に関与する細胞内シグナル伝達などの動的な制御にも積極的に関与していること、また、力の発揮や柔軟性など

*　立命館大学総合科学技術研究機構　The Research Organization of Science and Technology, Ritsumeikan University, Shiga, Japan.
**　日本体育大学大学院体育科学研究科　Graduate School of Health and Sport Science, Nippon Sport Science University, Tokyo, Japan.
***　立命館大学スポーツ健康科学部　Faculty of Sport and Health Science, Ritsumeikan University, Shiga, Japan.

の機能的側面に対しても重要な役割を果たしていることが近年次々と明らかにされている[9,10,15,16,26]。このようなECMは、筋ジストロフィーなどの疾患で変化が観察されているばかりでなく、加齢や身体活動量の低下によっても大きく変化することが知られている[14,23]。したがって、ECMの変化が加齢や身体活動量の低下による骨格筋の機能的・形態的変化に大きく影響している可能性が示唆されている。一方、レジスタンストレーニング（resistance training; RT）は、骨格筋に対して機能的・形態的変化をもたらすが、RTによるECMの変化についてはほとんど知られていない。

ECMにはマトリックスメタロプロテアーゼ（matrix metalloproteinases; MMPs）と呼ばれ、ECMの構成成分を分解することでECMの代謝を司る蛋白質分解酵素が存在する[1,4]。一般的に、MMPsは成長因子や機械的刺激によって転写が亢進し、非活性型の前駆体（pro-MMPs）が産生される[2]。pro-MMPsは各種プロテアーゼによってproドメインが開裂されることで活性型のMMPsになる[7]。また、proドメインを保持したままであっても、アロステリックに活性化されることも知られている[7]。一方、MMPsの活性はtissue inhibitor of metalloproteinases（TIMPs）が結合し、複合体を形成することによって抑制されることが知られている[7]。MMPsには多くのサブタイプが知られているが、そのなかでMMP-2とMMP-9は主に基底膜の構成成分である4型コラーゲンを分解する酵素として知られている。詳細なメカニズムは明らかではないが、最近MMP-9を慢性的に活性化もしくは不活化させたモデル動物において筋肥大や筋萎縮、筋線維組成の変化が報告されている[5,18]。このことは、MMP-9の活性化が直接もしくは4型コラーゲンの分解などのECM構成成分のリモデリングを介して筋蛋白質代謝を調節し、筋量の調節に関与している可能性を示唆する。しかし、レジスタンス運動によるMMPsの活性化やRTによるMMPsの活性化と4型コラーゲンへの影響についてはあまり知られていない。そこで本研究では、レジスタンス運動によるMMPsの活性化およびRTに伴うMMPsの活性化と4型コラーゲンの適応について動物モデルを使って検討した。

方　　法

A．実験動物

実験には10週齢のSprague-Dawley系雄ラット10匹（日本クレア）を用いた。ラットは22〜24℃に保たれた飼育室において12時間ごとの明暗サイクル環境下で個別に飼育した。飲料水および実験動物用固形飼料（CE-7，日本クレア）は自由摂取とした。ラットはランダムに1回レジスタンス運動（1-exercise bout; 1 B）群と18回レジスタンス運動（18-exercise bout; 18B）群に分けた。本研究は、立命館大学びわこ・くさつキャンパス動物実験委員会の承認を得て実施した（承認番号：BKC2012-004）。

B．筋収縮方法

麻酔下にて、各ラットの右脚下腿部を毛剃りし、アルコール綿で拭いた。その後、ラットは俯せの状態にて右脚をプレートに足関節角度90°で固定した。筋収縮は、表面電極（ビトロードV，日本光電）を用いてラット腓腹筋を経皮的に電気刺激することで誘発した[21]。表面電極は10 mm×5 mmにカットし、電気刺激装置（SEN-3301，日本光電）とアイソレータ（SS-104J，日本光電）に接続した。

C．レジスタンストレーニング(RT)プロトコル

1週間の飼育馴化の後、1日おきに（例えば月，水，金，日，火…）ラットの右脚腓腹筋に対して電気刺激にてアイソメトリック筋収縮を誘発した。左脚腓腹筋はコントロールとした。すべての運動セッションにおいて、電気刺激による筋収縮5秒5回を1セットとし、5分間の休息を挟んで5セット行った。電気刺激は60 Hzにて行い、電圧は最大筋収縮トルクが発揮されるように調節した。我々は、この方法で18回のトレーニングを行うことで腓腹筋の湿重量が10.8％増加すること、また、それに伴った筋力の増加が生じることを観察している（未発表データ）。トルク信号は16ビットのアナログ/デジタル変換機（Power Lab/16SP，AD Instruments）を用いてサンプリング周波数1024 Hzにて連続的に測定し、Power Lab Chart 5（AD Instruments）ソフトウェアにて解析を行った。最終運動セッション終了10分後に麻

酔下にて左右の腓腹筋を摘出した。なお、最終運動セッションは 12 時間絶食の状態で実施した。摘出した筋サンプルは液体窒素にて凍結させ、分析まで −80℃で保存した。

D．ウェスタンブロッティング

筋サンプルは、RIPA バッファー［100 mM Tris-HCl pH 8.0, 1 % NP40, 0.1% sodium dodecyl sulfate（SDS）, 0.1% sodium deoxycholate, 1mM EDTA, 150 mM NaCl, Protease Inhibitor Cocktail（Thermo）］を用いて氷上でホモジナイズした。遠心分離（15000 g, 15 分, 4 ℃）後に上精を回収し蛋白質濃度を測定した。この溶出液 10 µl と 3 × laemmlie サンプルバッファーを混合した後、95℃で 5 分間煮沸した。5 -20% gradient SDS-PAGE gel を用いて 50 µg の蛋白質を電気泳動（100 V, 90 分）によって分離し、PVDF メンブレンに転写した（20 V, 60 分）。転写した PVDF メンブレンは、5 % スキムミルクを含む TBS-T（0.1% Tween-20を含む Tris-buffered saline 溶液）でブロッキングした後、1 %スキムミルクを含む TBS-T に一次抗体を加え、一晩反応させた。翌朝、TBS-T で 5 分、3 回洗浄し、1 %スキムミルクを含む TBS-T に二次抗体を加え、1 時間反応させ ECL plus（GR Healthcare）にて化学発光させてバンドを検出した。バンド濃度は ImageJ 1.46r（NIH）を用いて定量した。本研究では一次抗体に MMP-2（cat# AF1488, R&D systems）、MMP-9（cat# AF909, R&D systems）、TIMP-1（cat# sc-5538, Santa Cruz Biotechnology）、TIMP-2（cat# sc-6835, Santa Cruz Biotechnology）、4 型コラーゲン（cat# ab6586, abcam）を用いた。

E．ゼラチンザイモグラフィー

MMP-2 と MMP-9 の活性の測定にはゼラチンザイモ電気泳動キット（Primary Cell）を用い、製品説明書に従って実施した。すなわち、ウェスタンブロッティングと同様のサンプルをサンプルバッファーと混合し、15 分間室温にて放置した。その後、ゼラチンを含むポリアクリルアミドゲルを用いて 30 mA の定電流で電気泳動を行い、蛋白質を分離した。泳動後のゲルは、洗浄後に 37℃で 40 時間のインキュベーションを行った（ゼラチンは MMP-2 と MMP-9 の基質であり，活性があればその部分でゼラチン分解が行われる）。ゲルは CBB 染色後にスキャナーを用いてスキャンし、バンドを検出した。バンド濃度は ImageJ 1.46r（NIH）を用いて定量した。

F．統計解析

RT 前後での運動効果の判定には二元配置分散分析を行い、交互作用が認められた場合には Tukey HSD 法を用いて多重比較検定を行った。データは平均値 ± 標準誤差で示し、統計的有意水準は 5 %未満とした。

結　　果

A．MMPs 活性

図 1 にゼラチンザイモグラフィーの結果を示した。pro-MMP-9、MMP-9、MMP-2 は、初回レジスタンス運動後（1 B）に活性の増加が観察された（$P < 0.05$）。しかし、18 回目のレジスタンス運動後（18B）には pro-MMP-9 のみ活性の増加が観察され（$P < 0.05$）、MMP-9 と MMP-2 では有意な変化が観察されなかった。pro-MMP-2 は本研究において有意な変化は観察されなかった。

B．MMPs 蛋白質発現量

図 2 に pro-MMP-2 と pro-MMP-9 の蛋白質発現量を示した。両蛋白質とも初回レジスタンス運動後（1 B）と 18 回目のレジスタンス運動後（18B）に増加が観察された（運動介入の主効果：$P < 0.05$）。

C．TIMPs 蛋白質発現量

図 3 に TIMP-1 と TIMP-2 の蛋白質発現量を示した。両蛋白質とも本研究において有意な変化は観察されなかった。

D．４型コラーゲン発現量

図 4 に 4 型コラーゲンの発現量を示した。本研究において 4 型コラーゲンに有意な変化は観察されなかった。

考　　察

本研究では、ECM の中核となる基底膜の主要構成成分である 4 型コラーゲンとその代謝を司る MMPs サブタイプの MMP-2 と MMP-9 の RT に伴う変化について検討した。その結果、初回レジスタンス運動後に MMP-2 と MMP-9 の活性化が観

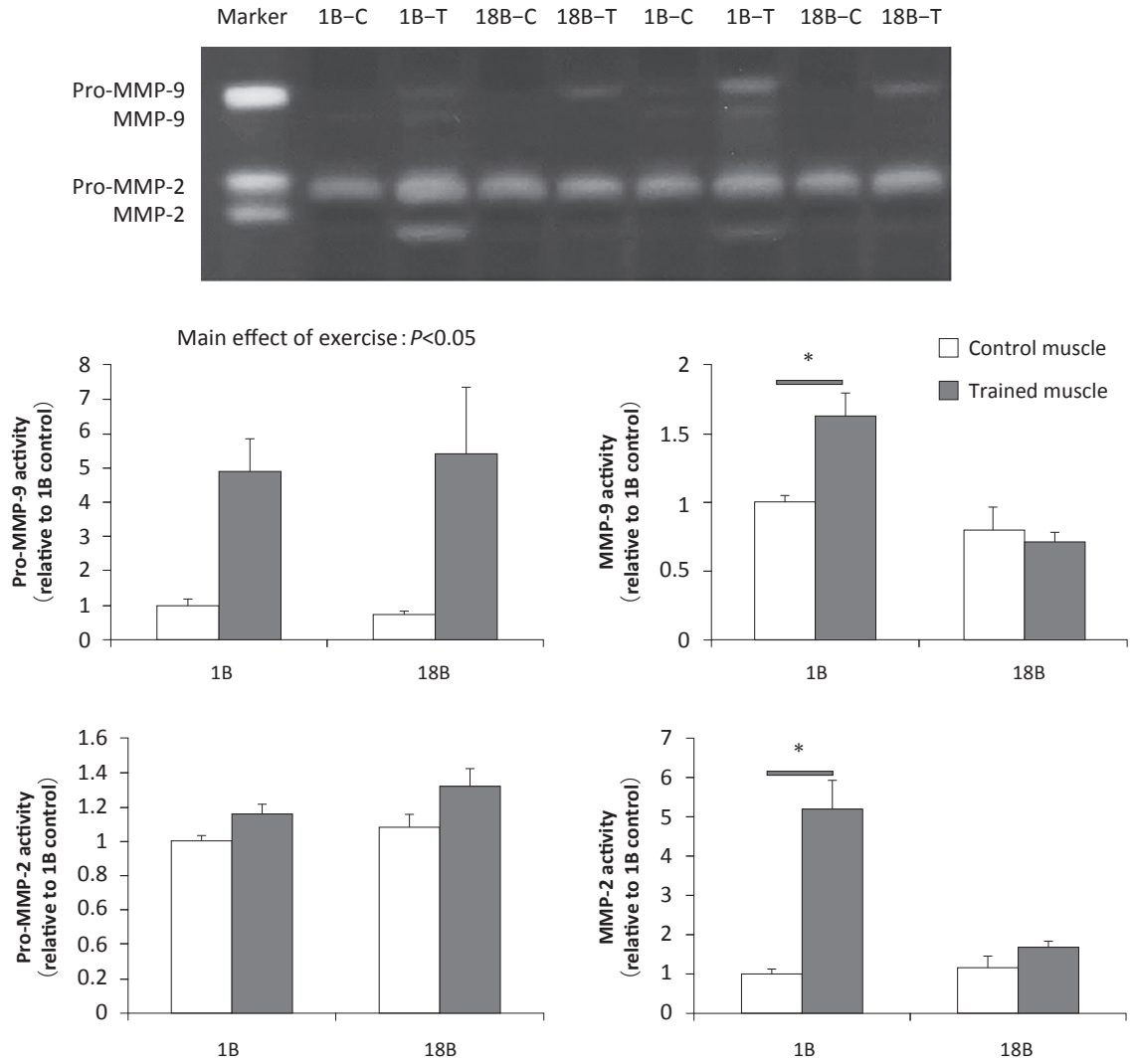

図 1．レジスタンス運動・トレーニングに伴うマトリックスメタロプロテアーゼ（MMPs）活性の変化

Fig.1. Effect of acute and chronic resistance exercise on matrix metalloproteinases（MMPs）activity.

The values are means ± SE. *: $P<0.05$ vs. corresponding period of control muscle.

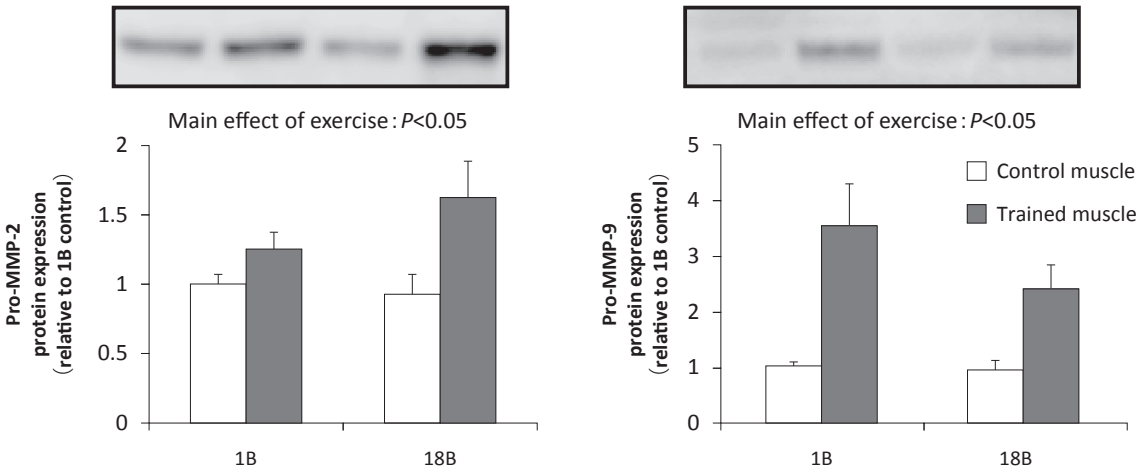

図 2．レジスタンス運動・トレーニングに伴うマトリックスメタロプロテアーゼ（MMPs）蛋白質発現量の変化

Fig.2. Effect of acute and chronic resistance exercise on protein expression of matrix metalloproteinases（MMPs）.

The values are means ± SE.

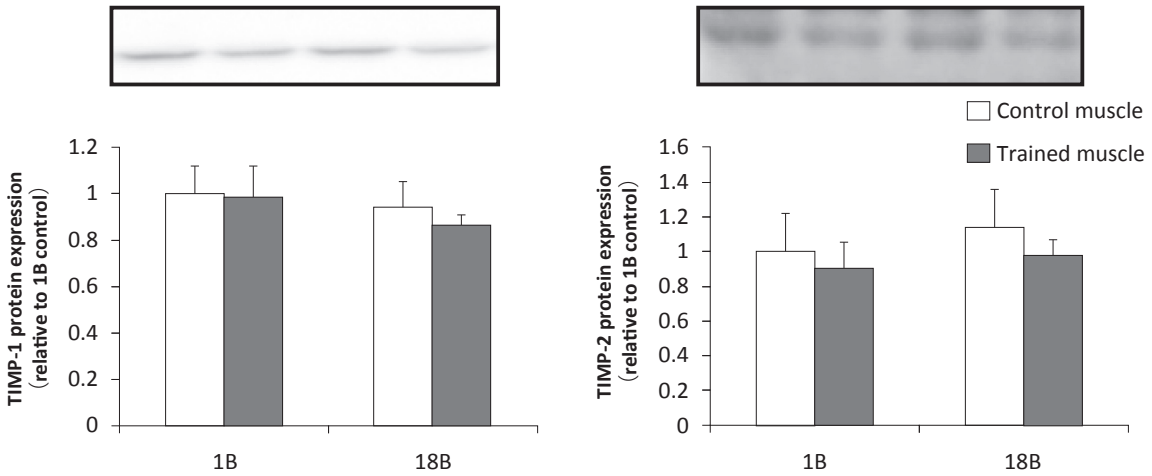

図 3．レジスタンス運動・トレーニングに伴う tissue inhibitors metalloproteinases（TIMPs）蛋白質発現量の変化
Fig.3. Effect of acute and chronic resistance exercise on protein expression of tissue inhibitors of metalloproteinases（TIMPs）.
The values are means ± SE.

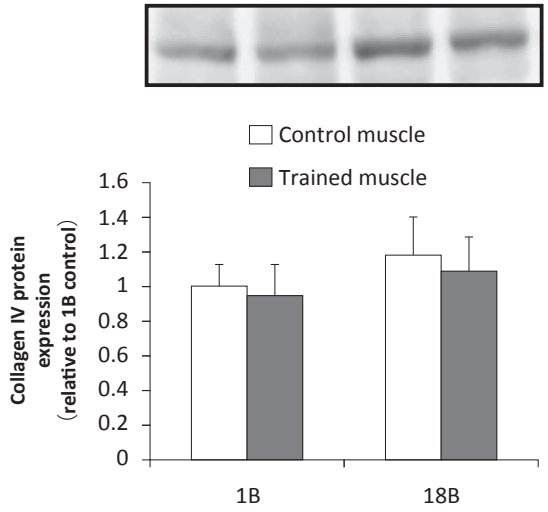

図 4．レジスタンス運動・トレーニングに伴う 4 型コラーゲン発現量の変化
Fig.4. Effect of acute and chronic resistance exercise on protein expression of collagen IV.
The values are means ± SE.

察されたが、RT によって 4 型コラーゲンに変化は観察されなかった。また、興味深いことに、初回レジスタンス運動後に観察された MMPs 活性の増加が、トレーニング後には観察されなくなった。

MMP-2 と MMP-9 はともに骨格筋基底膜の構成成分である 4 型コラーゲンを分解する主要な MMPs であり、機能的に類似した点が多い。しかし、その発現パターンや転写調節は異なり、異なった生物学的過程によって調節されていると考えられている[17,27,28]。MMP-2 は多くの細胞組織において恒常的に発現しており、転写レベルでの活性調節はわずかであると考えられている。一方、MMP-9 の骨格筋における発現量は非常に少ないことが知られているが、成長因子やサイトカインなどによる転写応答が大きいことが知られている。本研究での安静時における pro-MMP-2 と pro-MMP-9 の蛋白質発現量をみると、pro-MMP-2 蛋白質はウェスタンブロットによってはっきりとした存在が確認できたが、pro-MMP-9 蛋白質はわずかしか存在が確認できず、これまでの知見と一致していた。また、発現量だけでなく活性も同様の傾向が認められた。運動刺激に対する応答に関しても、初回の一過性レジスタンス運動 10 分後の蛋白質発現量をみると、pro-MMP-2 と pro-MMP-9 ともに発現量の増加が観察されたが、その変化は pro-MMP-2 に比べ pro-MMP-9 のほうが大きく、これまでの知見と一致していた。

本研究では MMPs の発現量に加え、その機能面での評価のために活性をゼラチンザイモグラフィー法にて測定した。初回レジスタンス運動終了 10 分後には pro-MMP9、MMP-9 および MMP-2 に活性の増加が観察され、発現量の変化と一致したものであった。これまでに一過性の運動による骨格筋での MMPs の活性化について検討した研究は限られているが、Rullman et al.[24] は若年男性を対象に 45 分間の持久的な運動を行った場合、運動 2 時間後に MMP-2 の活性に変化はみられず、MMP-9 の活性のみ増加したことを報告している。筋細胞ではないが、内皮細胞では MMPs の発現は機械的伸張の影響を大きく受けるこ

と[19,20]や腱組織ではMMP-2の発現量が機械的刺激によって増加することが報告されており[8,12]、MMPsの発現は機械的ストレスの影響を強く受けることが示唆されている。したがって、本研究では最大筋収縮を行い、持久的な運動を行ったRullman et al.[24]の研究よりも骨格筋に対する機械的ストレスが大きかったことが結果の違いに影響したものと思われる。一方、機械的ストレスだけでなく、代謝ストレスもMMPs（特にMMP-9）の発現調節に影響を及ぼすことが知られている[24]。本研究で用いた電気刺激による最大筋収縮モデルは、筋グリコーゲンの減少も大きく（未発表データ）、持久的な運動よりも骨格筋局所での代謝ストレスは大きいことが予想され、代謝ストレスの違いも結果の違いに影響していた可能性がある。以上から、同じ運動であっても筋肥大を引き起こすような機械的ストレス・代謝ストレスの大きいレジスタンス運動とそれらの比較的小さい持久的運動ではMMPsの活性化応答が異なる可能性が考えられる。

本研究ではMMPs活性に及ぼす一過性レジスタンス運動の影響だけでなくRTの影響についても検討した。その結果、初回レジスタンス運動後にはMMP-2、pro-MMP-9およびMMP-9の活性の増加が観察されたが、18回目のレジスタンス運動後にはpro-MMP-9でのみコントロールに比べ高い活性が観察された。一方、発現量に関しては初回レジスタンス運動後と同様にpro-MMP-2、pro-MMP-9ともにコントロールに比べ多いことが観察された。したがって、発現量の変化と活性の変化は必ずしも一致しない可能性がある。本研究では18回目のレジスタンス運動前の発現量と活性レベルが不明であるため、pro-MMP-2とpro-MMP-9の発現量とpro-MMP-9の活性が18回目のレジスタンス運動によって増加したものなのか、それともトレーニング効果として高まっていたものなのかの判断はできない。しかしながら、少なくともMMP-2とMMP-9の活性に関しては、安静時の活性自体が低いことから、トレーニング後には最大筋収縮を行ったとしても運動10分後に活性の増加が起こらなくなるものと考えられる。Deus et al.[6]はラットに週3回、8週間のRTを実施することによって、pro-MMP-2とMMP-2の活性が増加したことを報告している。初回レジスタンス運動後の活性化についてのデータがないため、彼らの結果がトレーニング効果であるのかは不明であるが、少なくともトレーニング後にもコントロールに比べて高い活性が確認されていることから、本研究とは結果が異なる。この1つの要因として、対象とした骨格筋の違いが考えられる。本研究では腓腹筋を対象としたが、その筋線維組成はタイプI：約17%、タイプIIa：約10%、タイプIIx：約32%、タイプIIb：約41%（未発表データ）であった。一方、先行研究では前頸骨筋を対象としており、その筋線維組成としては、タイプIはほとんどなく、タイプIIbが80%近くあることが知られている[25]。したがって、腓腹筋に比べ前頸骨筋のほうがより速筋タイプの特性をもつ。Carmeli et al.[3]は、ラットを対象に高強度のトレッドミル走を実施したところ、速筋線維でのみMMP-2の発現量の増加が観察され、高い酸化能をもつタイプIやタイプIIa線維では発現量の増加が観察されなかったことを報告している。彼らは活性については検討していないものの、このことから、運動に対するMMPsの応答は速筋線維で遅筋線維に比べ大きいことが考えられる。ただし、発現量と活性の関係に関しては、上述したように必ずしも一致したものではない。本研究では、MMPs活性の調節因子としてMMPsの発現量だけでなく、MMPsの活性を抑制するTIMPsの発現量も測定したが、一過性レジスタンス運動によってもRTによってもTIMPsの発現量は変化しなかった。先行研究においても、一過性運動やトレーニングによってMMPsの発現量や活性が増加したにもかかわらず、TIMPsのmRNA発現量も増加したことが報告されている[8,24]。したがって、一過性運動やトレーニングによるMMPs活性の変化は、TIMPs発現量の変化を反映したものでもないように思われる。運動によるMMPsの活性調節は不明な点が多く、発現調節と併せて今後の検討が必要である。

MMP-2とMMP-9の主な機能として、4型コラーゲンの分解が知られている。本研究では初回レジスタンス運動時にMMPsの活性化が観察さ

れたことから、4 型コラーゲンが減少する可能性も考えられたが、RT 後の 4 型コラーゲンはコントロールと比べ差がみられなかった。先行研究において、筋損傷を誘発するような伸張性の収縮を含む運動を行った場合、4 型コラーゲンの mRNA の増加が報告されている[11,13]。したがって、1 つの可能性として、MMPs による 4 型コラーゲンの分解だけでなく、合成も増加した結果、合成と分解の出納バランスが保たれた可能性が考えられる。他の可能性としては、本研究では RT 後には MMPs 活性の増加が観察されなかったことから、トレーニング開始初期には 4 型コラーゲンの分解が亢進し、発現量が低下したが、その後は合成が分解を上回った結果、18 回のレジスタンス運動終了後にはコントロールと差のない発現量まで回復していた可能性も考えられる。レジスタンス運動による 4 型コラーゲンの代謝調節に関しては今後詳細な検討が必要である。

最近の研究では、MMP-9 を慢性的に活性化もしくは不活化させたモデル動物において筋肥大や筋萎縮、筋線維組成の変化が報告されている[5,18]。今回の我々の結果と先行研究から、同じ運動であっても筋肥大を引き起こすような機械的ストレス・代謝ストレスの大きいレジスタンス運動とそれらの比較的小さい持久的運動ではレジスタンス運動のほうが MMPs の活性化応答が大きい可能性が考えられた。また、本研究で観察された RT による MMPs 活性化応答の減少は、我々が観察している RT に伴う筋肥大効果の停滞[22] や筋細胞内での蛋白質同化に関与するシグナル伝達因子の活性化応答の低下（未発表データ）と類似している。したがって、本研究から直接的な因果関係を証明することはできないが、MMPs の活性化応答がレジスタンス運動による筋肥大効果に何らかの影響を及ぼしている可能性が示唆される。しかし、運動による MMPs 活性化の機能的役割については明らかではない。今後、運動による MMPs の活性化とその機能的役割について明らかにすることで、新たな運動による骨格筋の適応メカニズムの解明が期待される。

総　　括

本研究では、一過性のレジスタンス運動による MMP-2 と MMP-9 の活性化応答と RT によるそれらの活性化応答の変化と両者の基質である 4 型コラーゲンの変化について検討した。その結果、4 型コラーゲンに変化は観察されなかったが、レジスタンス運動による MMPs の活性化はトレーニング開始初期に大きく、トレーニングの継続に伴い徐々に活性化は起こらなくなってくることが明らかになった。今後はこの MMPs の活性化が運動による骨格筋の適応にどのような影響を及ぼしているのか、その機能的役割について検討していく必要がある。

謝　　辞

本研究に対して助成を賜りました、公益財団法人明治安田厚生事業団に深く感謝申し上げます。

参 考 文 献

1）Alameddine HS（2012）: Matrix metalloproteinases in skeletal muscles: friends or foes? Neurobiol Dis, **48**, 508-518.

2）Boyd PJ, Doyle J, Gee E, Pallan S, Haas TL（2005）: MAPK signaling regulates endothelial cell assembly into networks and expression of MT1-MMP and MMP-2. Am J Physiol Cell Physiol, **288**, C659-C668.

3）Carmeli E, Moas M, Lennon S, Powers SK（2005）: High intensity exercise increases expression of matrix metalloproteinases in fast skeletal muscle fibres. Exp Physiol, **90**, 613-619.

4）Carmeli E, Moas M, Reznick AZ, Coleman R（2004）: Matrix metalloproteinases and skeletal muscle: a brief review. Muscle Nerve, **29**, 191-197.

5）Dahiya S, Bhatnagar S, Hindi SM, Jiang C, Paul PK, Kuang S, Kumar A（2011）: Elevated levels of active matrix metalloproteinase-9 cause hypertrophy in skeletal muscle of normal and dystrophin-deficient mdx mice. Hum Mol Genet, **20**, 4345-4359.

6）Deus AP, Bassi D, Simoes RP, Oliveira CR, Baldissera V, Marqueti Rde C, Araujo HS, Arena R, Borghi-Silva A（2012）: MMP(-2) expression in skeletal muscle after strength training. Int J Sports Med, **33**, 137-141.

7）Hadler-Olsen E, Fadnes B, Sylte I, Uhlin-Hansen L, Winberg JO（2011）: Regulation of matrix metalloproteinase activity in health and disease. FEBS J, **278**, 28-45.

8）Heinemeier KM, Olesen JL, Haddad F, Langberg H, Kjaer M, Baldwin KM, Schjerling P（2007）: Expression of col-

lagen and related growth factors in rat tendon and skeletal muscle in response to specific contraction types. J Physiol, **582**, 1303-1316.

9）Hornberger TA, Esser KA（2004）: Mechanotransduction and the regulation of protein synthesis in skeletal muscle. Proc Nutr Soc, **63**, 331-335.

10）Kjaer M（2004）: Role of extracellular matrix in adaptation of tendon and skeletal muscle to mechanical loading. Physiol Rev, **84**, 649-698.

11）Koskinen SO, Ahtikoski AM, Komulainen J, Hesselink MK, Drost MR, Takala TE（2002）: Short-term effects of forced eccentric contractions on collagen synthesis and degradation in rat skeletal muscle. Pflugers Arch, **444**, 59-72.

12）Koskinen SO, Heinemeier KM, Olesen JL, Langberg H, Kjaer M（2004）: Physical exercise can influence local levels of matrix metalloproteinases and their inhibitors in tendon-related connective tissue. J Appl Physiol, **96**, 861-864.

13）Koskinen SO, Wang W, Ahtikoski AM, Kjaer M, Han XY, Komulainen J, Kovanen V, Takala TE（2001）: Acute exercise induced changes in rat skeletal muscle mRNAs and proteins regulating type IV collagen content. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, **280**, R1292-R1300.

14）Kragstrup TW, Kjaer M, Mackey AL（2011）: Structural, biochemical, cellular, and functional changes in skeletal muscle extracellular matrix with aging. Scand J Med Sci Sports, **21**, 749-757.

15）Leonoudakis D, Singh M, Mohajer R, Mohajer P, Fata JE, Campbell KP, Muschler JL（2010）: Dystroglycan controls signaling of multiple hormones through modulation of STAT5 activity. J Cell Sci, **123**, 3683-3692.

16）Li H, Mittal A, Makonchuk DY, Bhatnagar S, Kumar A（2009）: Matrix metalloproteinase-9 inhibition ameliorates pathogenesis and improves skeletal muscle regeneration in muscular dystrophy. Hum Mol Genet, **18**, 2584-2598.

17）McCawley LJ, Matrisian LM（2001）: Matrix metalloproteinases: they're not just for matrix anymore! Curr Opin Cell Biol, **13**, 534-540.

18）Mehan RS, Greybeck BJ, Emmons K, Byrnes WC, Allen DL（2011）: Matrix metalloproteinase-9 deficiency results in decreased fiber cross-sectional area and alters fiber type distribution in mouse hindlimb skeletal muscle. Cells Tissues Organs, **194**, 510-520.

19）Milkiewicz M, Haas TL（2005）: Effect of mechanical stretch on HIF-1{alpha} and MMP-2 expression in capillaries isolated from overloaded skeletal muscles: laser capture microdissection study. Am J Physiol Heart Circ Physiol, **289**, H1315-H1320.

20）Milkiewicz M, Mohammadzadeh F, Ispanovic E, Gee E, Haas TL（2007）: Static strain stimulates expression of matrix metalloproteinase-2 and VEGF in microvascular endothelium via JNK- and ERK-dependent pathways. J Cell Biochem, **100**, 750-761.

21）Nakazato K, Ochi E, Waga T（2010）: Dietary apple polyphenols have preventive effects against lengthening contraction-induced muscle injuries. Mol Nutr Food Res, **54**, 364-372.

22）Ogasawara R, Yasuda T, Ishii N, Abe T（2012）: Comparison of muscle hypertrophy following 6-month of continuous and periodic strength training. Eur J Appl Physiol,［Epub ahead of print］

23）Ramaswamy KS, Palmer ML, van der Meulen JH, Renoux A, Kostrominova TY, Michele DE, Faulkner JA（2011）: Lateral transmission of force is impaired in skeletal muscles of dystrophic mice and very old rats. J Physiol, **589**, 1195-1208.

24）Rullman E, Norrbom J, Stromberg A, Wagsater D, Rundqvist H, Haas T, Gustafsson T（2009）: Endurance exercise activates matrix metalloproteinases in human skeletal muscle. J Appl Physiol, **106**, 804-812.

25）Staron RS, Kraemer WJ, Hikida RS, Fry AC, Murray JD, Campos GE（1999）: Fiber type composition of four hindlimb muscles of adult Fisher 344 rats. Histochem Cell Biol, **111**, 117-123.

26）Xiong Y, Zhou Y, Jarrett HW（2009）: Dystrophin glycoprotein complex-associated Gbetagamma subunits activate phosphatidylinositol-3-kinase/Akt signaling in skeletal muscle in a laminin-dependent manner. J Cell Physiol, **219**, 402-414.

27）Yeghiazaryan M, Zybura-Broda K, Cabaj A, Wlodarczyk J, Slawinska U, Rylski M, Wilczynski GM（2012）: Fine-structural distribution of MMP-2 and MMP-9 activities in the rat skeletal muscle upon training: a study by high-resolution in situ zymography. Histochem Cell Biol, **138**, 75-87.

28）Zimowska M, Brzoska E, Swierczynska M, Streminska W, Moraczewski J（2008）: Distinct patterns of MMP-9 and MMP-2 activity in slow and fast twitch skeletal muscle regeneration in vivo. Int J Dev Biol, **52**, 307-314.

第 28 回健康医科学研究助成論文集
平成 23 年度 *pp*.73～82（2013.3）

虚弱高齢者における座位行動および身体活動のパターンからみた新たなサルコペニアの病因学的探索

金　美芝*　金　憲経*

A NOVEL APPROACH FOR SARCOPENIA BASED ON SEDENTARY BEHAVIOR AND DAILY PHYSICAL ACTIVITY PATTERNS IN FRAIL OLDER ADULTS

Miji Kim and Hunkyung Kim

SUMMARY

Background: Along with sarcopenia, obesity is an important cause of the development of functional impairment and frailty in older adults. Physical inactivity or low physical activity（PA）has been reported to be independently associated with sarcopenia and obesity. However, little is known about the impact of sedentary behavior and daily PA patterns on body composition phenotypes based on sarcopenia and obesity in frail older adults.

Purpose: This study examined the association between objectively measured sedentary behavior and PA patterns and body composition phenotypes based on sarcopenia and obesity in frail older women.

Methods: A cross-sectional analysis was conducted on 109 community-dwelling frail elderly women according to Fried's frailty phenotype（mean age = 80.8 years［SD = 2.8, range = 75-88 years］）. Measurements of appendicular skeletal muscle mass index and body fat percentage were assessed by dual-energy X-ray absorptiometry, which were used to characterize normal（N）, sarcopenic（S）, obese（O）, and sarcopenic-obese（SO）body composition phenotypes. The objective assessment of physical activity was obtained for a 1-week period using a triaxial accelerometer（Active style Pro）. With intensity as sedentary（1.0-1.5 metabolic equivalent units; METs）, light PA（1.6-2.9 METs）, moderate PA（3.0-5.9 METs）, and vigorous PA（≥ 6 METs）, average daily time spent being each PA was examined.

Results: The O group was the most prevalent 31.2% in frail older women, followed by the S（30.3%）, N（27.5%）, and SO（11.0%）groups. On average, participants wore the accelerometer for 766.3 ± 100.2 min/day. Overall, participants spent 57.2% of their daily time being in sedentary behavior, 40.0% in light PA, and 2.7% in moderate to vigorous PA（MVPA）. Univariate correlation analysis showed that body fat percentage was associated with percentage of time sedentary（r = 0.23, $P < 0.05$）and light PA（r = −0.25, $P < 0.01$）, but no significant relationship was observed between ASM index and PA patterns. The time spent in sedentary behavior and light PA were significantly more in the SO groups than the normal group（$P < 0.016$）, but not the S and O group. There was no difference in time spent in MVPA among body composition phenotypes.

Conclusion: These findings suggest that frail older women spend the majority of their day-to-day time as being sedentary lifestyle and the sedentary behavior and light PA is more strongly related to obesity than time spent being MVPA.

Key words: physical activity, frailty, sarcopenia, obesity.

* 東京都健康長寿医療センター研究所自立促進と介護予防研究チーム　Research Team for Promoting Independence of the Elderly, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, Tokyo, Japan.

緒　　言

高齢化する日本の社会では、平均寿命は年々長くなり、後期高齢者の人口の急増に伴い、高齢者の医療や介護の必要性が大きな問題になっている。これらの背景から虚弱（frailty）な高齢者も増加することが予想され、要介護状態となることの予防、いわゆる「介護予防」の戦略として、虚弱に陥りやすい高齢者をいち早く発見し、虚弱化を予防することが重要である。虚弱とは、加齢に伴って現れる症状の1つで、すなわち老年症候群の1つである[39]。Fried et al.[17] による虚弱の概念として、「高齢期にさまざまな要因が関与して生じ、多臓器にわたり生理的予備能が低下するためストレスに対する脆弱性（vulnerability）が増し、adverse health outcomes（障害，施設入所，死亡など）を起こしやすい病態」と理解されている[17]。すなわち、虚弱状態は高齢期のさまざまな要因によって身体的、精神的、社会的機能が徐々に失われ健康障害を引き起こす前の段階を指すものである[16]。虚弱の有病率は65～74歳で全体の3.9%、75～84歳で11.6%、85歳以上で25.0%と、年齢が高いほど割合が高くなり、男性（5%）よりも女性（8%）に多いと報告されている[17]。Collard et al.[12] のシステマティックレビューによると、65歳以上の地域在住高齢者において、10人に1人が虚弱状態であると報告されている。

虚弱の要因として、低栄養、喫煙、抑うつ症状、認知機能障害、慢性疾患の罹患、慢性炎症、性ホルモンの減少などの要因に加えて、収入、教育歴、家族構成などの社会的、環境的な要因もあげられており[2,6,9,22,38,40]、これらのなかの複数の要因が重なって、虚弱を引き起こすものと考えられる。

一方、虚弱の主な原因はサルコペニア（sarcopenia）であると指摘されている[31,33]。サルコペニアは、加齢によって筋線維数や筋横断面積が減少して[34]、骨格筋の筋肉量の減少に伴い身体機能が損なわれる状態であり、加齢性筋肉減弱症ともいわれている[15,32]。また、虚弱はサルコペニアと並行して脂肪量の増加と関連付けられている[7,10]。近年、Sarcopenic obesityという、サルコペニアと肥満が併在する新たな状態[3,5,8] が虚弱のリスクの1つとして注目を集めている[8,20]。しかし、現在のところ、高齢者においてサルコペニア分類に着目した虚弱化予防および改善に関する十分なエビデンスは得られていない。

サルコペニアおよび肥満の要因は多くのものがあげられているが、これらの1つである身体活動量の減少は重要な変容可能要因（modifiable risk）であると考えられている[30]。特に、座位行動（sedentary behavior）[1,19,36,37] は、身体活動レベルとは独立した要因であると指摘されているにもかかわらず、サルコペニア分類による座位行動および身体活動のパターンに関する検討は見当たらない。したがって、本研究は虚弱高齢者におけるサルコペニア分類に着目して座位行動および身体活動のパターンの相違から新たなサルコペニアの特徴を明らかにすることを目的とする。

方　　法

A．対象者

2009・2010年度に東京都I区に在住する高齢者を対象に実施された健康調査である「お達者健診」に参加した75歳以上高齢女性1835名のなかから、Fried et al.[17] の虚弱症候群「体重減少、筋力低下、歩行速度低下、疲労、活動量の減少」の5つの選定基準のうち、3つ以上該当する場合を虚弱と定義し、該当者331名（18.0%）に対して、虚弱改善教室への参加を募集した。介入のベースライン調査に131名が参加し、身体活動量の測定を実施できた109名を本研究の対象者とした。本研究では高齢女性に焦点を当てた。本研究は東京都老人総合研究所倫理委員会の承認を得て実施した（承認番号：018）。参加者には個別に研究の趣旨、目的、参加への自由、個人データの活用方法などについて詳細に説明したうえ、自筆の同意を得て、身体活動量調査、聞き取り調査、身体組成および体力測定を行った。

B．形態計測および身体組成測定

身長は正面から見て、身長計の計測部が頭頂からずれてないことを確認し、対象者には踵、臀部、背中、頭を尺柱につけるように指示し、頸・腰・膝がよく伸びているかを確認したうえで、真横から0.1 cm単位で計測した。体重は体重計の中央

部に描かれた足形の上に静かに乗り安定した値を0.1 kg 単位で計測した。身長と体重から体格指数（body mass index; BMI）を算出した。

身体組成は二重エネルギー X 線吸収（dual-energy X-ray absorptiometry; DXA）法を用いて測定した（QDR-4500A scanner version 9.03D, Hologic, Waltham, MA）。身体組成の項目は全身骨密度（whole body bone mineral density）、全身脂肪量（whole body fat mass）、および全身除脂肪除骨塩量（whole body lean soft mass）を測定し、部位（上肢・体幹・下肢）別の除脂肪除骨塩組織量は、上腕骨頭と肩甲骨関節窩を結ぶ線により上肢と体幹を、大天子上縁と座骨下外側部との接線を結ぶ線により体幹と下肢を分類した。

DXA 法を用いた骨格筋量の評価方法としては、四肢の除脂肪軟部組織量（appendicular skeletal muscle mass; ASM）を身長（m）の二乗で除した数値（骨格筋指数：ASM index, kg/m^2）が用いられている[4]。サルコペニアの診断基準としては Baumgartner et al.[4] が DXA 法により、白人およびヒスパニックを対象として地域住民の －2 SD から算出した値を提唱している。Sanada et al.[35] は日本人におけるサルコペニアの基準を報告した。この報告では 18～40 歳の健常な日本人男女 529 名の平均値の －2 SD から算出された値を基に、骨格筋指数が女性で 5.46 kg/m^{2}以下、男性で 6.87 kg/m^2 以下を「サルコペニアあり」とし、サルコペニア予備群の参照値（性別平均値 －1 SD）は女性で 6.12 kg/m^2 以下、男性で 7.77 kg/m^2 以下と診断している。本研究では、Sanada et al. の基準値を用いて、虚弱高齢女性におけるサルコペニアやサルコペニア予備群を有病として定義した。DXA 法により体重と全身の体脂肪量から体脂肪率を算出した。先行研究では高齢者における高い体脂肪率（the highest two quintiles of whole body fat %）を肥満と定義している[3,5,14]。本研究では 65 歳以上の地域在住高齢女性 331 名を対象とした DXA 法で算出した体脂肪率の上位 40％ 以上（体脂肪率 31％）を肥満と定義した（Kim et al. unpublished data）。サルコペニア・肥満の表現型として 4 群に分類した（図 1 ）。

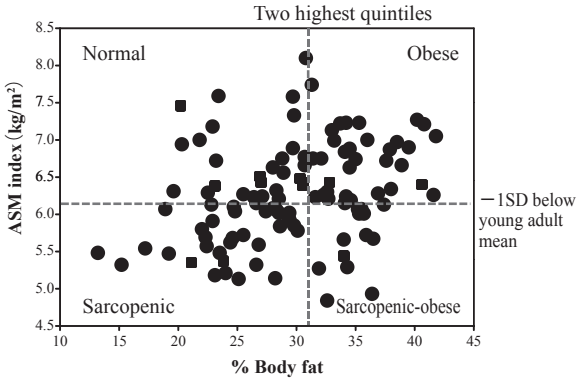

図 1 ．虚弱高齢女性におけるサルコペニア・肥満の身体組成の表現型

Fig.1. Body composition phenotypes of sarcopenia and obesity in frail older women.

C．身体活動量の測定

身体活動量の調査は、3 次元加速度計（Active style Pro HJA-350IT，オムロンヘルスケア）を用いた。Active style Pro は、感度 3 mG、レンジ ± 6 G の 3 軸加速度センサーを内蔵している。3 軸の合成加速度から、単位時間ごとの活動強度（metabolic equivalents; METs）の推定および歩数を測定できる[27,28]。腰部に Active style Pro を 10 日以上装着した後、回収した。睡眠時と水中活動（入浴や水泳）および接触の可能性のあるスポーツ活動時を除き、1 日中装着するように指示した。本研究では、非装着時間は検出閾値以下の活動強度でゼロカウント「計測なし」とみなされている時間が 20 分以上継続した時間の合計と定義した[24]。1 日の装着時間が 10 時間以上であればその日のデータを採用し[24,25]、休日 1 日を含め 7 日以上の装着日があった者のデータを採用した。個人のデータ解析は 1 日当たりの平均歩数および身体活動のパターンとして、座位行動時間「1.0～1.5 METs」、低強度身体活動時間「1.6～2.9 METs」、中強度身体活動時間「3.0～5.9 METs」、高強度身体活動時間「 6 METs 以上」と定義し[29]、1 日の装着時間の身体活動のパターンの割合（%）を求めた。更に、1 日当たりの低強度身体活動量および中・高強度身体活動量（METs・h）から週当たりの身体活動量（METs･h/w）を求めた。

D．身体機能の測定

握力（hand grip strength）は、両腕を体側で自然に下げ、リラックスした姿勢をとるように求めた。握り幅は、人差し指の第 2 関節が直角になる

ように握力計の握り幅を調整し、示針は外側に、手は身体に触れないように腕を自然に伸ばした状態で、スメドレー式握力計（GRIP-D, T.K.K.5401, 竹井機器工業）を用いて利き手で 2 回 0.1 kg 単位で測定し、良い記録を採用した。膝伸展筋力（knee extension strength）は、椅子に端座位姿勢をとり、下腿部を下垂させ膝関節を 90 度屈曲させた開始姿勢から、利き足または麻痺や痛みがなく強い力を出せる側の等尺性最大膝関節伸展筋力を測定した。測定には、膝関節の角度、測定位置を自由に変えることのできる専用のフレームを用いて、簡易型膝伸展筋力測定器（μTasF- 1 , ANIMA）で 2 回測定し、良い記録を採用して、得られた力に下腿長を乗じて膝関節伸展トルク（Nm）を算出した。通常歩行速度（usual gait speed）は、3 m と 8 m 地点にテープで印を付けた 11 m の歩行路上で直線歩行を行い、体幹の一部（腰または肩）が 3 m 地点を越える時点から 8 m を越える時点までの時間を測定した。通常歩行は「いつも歩いている速さで歩いて下さい」と対象者に指示した。通常歩行速度で 1 回測定し、その測定値を採用した。Timed-up-and-go は、椅子に深い座位姿勢をとり、両手を膝の上に置くように教示した。合図とともに立ち上がり、 3 m 前方のコーンを回って着座するまでの時間を 0.01 秒単位で測定した。 5 回椅子立ち上がり（ 5 -chair sit-to-stand）は、両腕を胸の前で交差し、背中を伸ばした状態で背もたれのついた椅子に浅く腰掛けるように求めた。合図とともに、椅子から立ち上がり直立姿勢をとり、再び椅子に腰掛ける動作を可能な限り速く 5 回繰り返すように教示した。合図をしてから 5 回目の直立姿勢をとるまでの時間を 0.01 秒単位で 2 回測定し、平均値を記録とした。開眼片足立ち（one-legged stance）は、視線の高さで前方 50 cm に設定された指標点を注視しながら挙げやすい側の足を挙上し、片足立ちを保持するように指示し、挙上した足が床面に接したとき、あるいは立脚した足が移動したときを片足立ちの終了とした。最大 60 秒までの時間を 2 回測定し、良い記録を採用した。

E．血圧測定と血液検査

安静後に収縮期血圧（systolic blood pressure; SBP）と拡張期血圧（diastolic blood pressure; DBP）を測定した。静脈採取した血液から、中性脂肪（triglycerides）、総コレステロール（total cholesterol）、高比重リポ蛋白コレステロール（high-density lipoprotein cholesterol; HDL-C）、低比重リポ蛋白コレステロール（low-density lipoprotein cholesterol; LDL-C）、血糖（blood glucose）、ヘモグロビン A_1c（HbA_1c）、血清クレアチニン（serum creatinine）、血清 iPTH（serum intact parathyroid hormone; iPTH）、血清成長ホルモン（serum growth hormone; GH）、およびアルブミン（albumin）を測定した。

F．統計分析

すべての結果は平均値 ± 標準偏差で示した。相関は Pearson の相関係数を用いて評価した。ノンパラメトリック法による分散分析の方法である Kruskal-Wallis test を用い、検定後に有意差のあった変数間の群間比較には Wilcoxon の順位和検定で多重比較を行った（有意水準＝0.016≒0.05 / 3 ）。また、体脂肪率と骨格筋指数に関連する座位行動および身体活動のパターンについて、ステップワイズ法による重回帰分析を行った。統計解析は SPSS 社製 PASW statistics 20 を用い、多重比較検定以外はすべて 5 %未満を有意水準として採用した。

結　　果

虚弱高齢女性 109 名の身体組成の特徴を示した（表 1 ）。平均年齢は 80.8 歳、平均 BMI は 22.1 kg/m^2 であり、BMI 18.5 kg/m^2 未満の低体重者は 23.9%（26 名）で、BMI 25.0 kg/m^2 以上の過体重あるいは肥満者は 16.5%（18 名）であった。体脂肪率は 29.6 ± 6.1%、骨格筋指数は 6.2 ± 0.6 kg/m^2 であった。本研究における対象者では、サルコペニアに該当する者は 11.9%（13 名）、サルコペニア予備群に該当する者は 29.4%（32 名）であった。sarcopenic 群は 30.3 %（33 名）で、obese 群は 31.2%（34 名）で sarcopenic-obese 群は 11.0%（12 名）であった。対象者の日常生活における 3 次元加速度計より得られた身体活動量と身体機能および採血検査の結果を示した（表 2 ）。 1 日当たりの歩数は 3094.4 ± 1957.7 歩、座位行動の時間は

表 1．対象者の身体組成の特徴
Table 1. Body composition characteristics of the study population（n = 109）.

Characteristic	Mean ± SD
Age, years	80.8 ± 2.8
Height, cm	146.5 ± 6.0
Weight, kg	47.6 ± 8.7
Body mass index, kg/m^2	22.1 ± 3.7
BMI < 18.5 kg/m^2	26（23.9）
BMI 18.6 – 24.9 kg/m^2	65（59.6）
BMI ≥ 25.0 kg/m^2	18（16.5）
Body composition	
Whole body fat mass, kg	14.9 ± 5.3
Whole body lean soft mass, kg	32.4 ± 3.6
Whole body bone mineral density, g/cm^2	0.59 ± 1.14
Appendicular skeletal muscle mass, kg	13.4 ± 1.6
Body fat percentage, %	29.6 ± 6.1
ASM index, kg/m^2	6.2 ± 0.6
ASM index class	
Normal	64（58.7）
Class I sarcopenia	32（29.4）
Class II sarcopenia	13（11.9）
Body composition phenotypes	
Nonsarcopenic-nonobese	30（27.5）
Nonsarcopenic-obese	34（31.2）
Sarcopenic-nonobese	33（30.3）
Sarcopenic-obese	12（11.0）

Values are means ± SD or n（%）of participants. BMI; body mass index, ASM index: appendicular skeletal muscle mass from DXA/height^2.

表 2．対象者の身体的特徴と身体活動
Table 2. Physical characteristics and physical activity of the study population.

Characteristic	Mean ± SD
Physical activity	
Wear time, min/d	766.3 ± 100.2
Step counts, steps/d	3094.4 ± 1957.7
Sedentary behavior, min/d	438.7 ± 94.1
Light PA, min/d	306.9 ± 100.1
Moderate PA, min/d	19.2 ± 16.8
Vigorous PA, min/d	1.4 ± 14.7
MVPA, min/d	20.6 ± 21.4
Light PA, METs・h/w	65.9 ± 29.9
MVPA, METs・h/w	7.7 ± 7.8
Muscle strength & physical performance	
Hand grip strength, kg	17.6 ± 3.2
Knee extension strength, Nm	46.8 ± 12.4
Usual gait speed, m/s	1.11 ± 0.22
Timed-up-and-go, s	10.6 ± 3.3
5 chair sit-to-stand, s	9.7 ± 2.2
One-legged stance, s	23.7 ± 21.8
Cardiometabolic markers	
Systolic blood pressure, mmHg	127.9 ± 16.4
Diastolic blood pressure, mmHg	68.7 ± 9.9
Triglycerides, mg/dl	131.5 ± 76.9
Total cholesterol, mg/dl	208.7 ± 33.1
HDL-cholesterol, mg/dl	64.5 ± 16.1
LDL-cholesterol, mg/dl	117.2 ± 29.3
Blood glucose, mg/dl	111.9 ± 26.0
HbA_1c, %	5.4 ± 0.5
Serum creatinine, mg/dl	0.8 ± 0.6
iPTH, pg/ml	77.7 ± 43.6
Serum GH, ng/ml	0.7 ± 0.5
Albumin, g/dl	4.1 ± 0.2

PA; physical activity, MVPA; moderate to vigorous PA, METs; metabolic equivalents, HDL; high-density lipoprotein; LDL; low-density lipoprotein, iPTH; serum intact parathyroid hormone, GH; growth hormone.

438.7 ± 94.1 分、低強度身体活動の時間は 306.9 ± 100.1 分、中・高強度身体活動の時間は 20.6 ± 21.4 分であった。

座位行動および身体活動のパターン、身体組成、身体機能との相関係数を示した（表 3 ）。身体組成のうち体脂肪率のみ座位行動の割合（r = 0.23）および低強度身体活動の割合（r = −0.25）と有意な相関を示した。身体機能との関連として、座位行動の割合が多いほど握力と通常歩行速度が低下し（それぞれ r = −0.19，r = −0.31）、Timed-up-and-go と 5 回椅子立ち上りの時間が遅くなることが認められた（それぞれ r = 0.28，r = 0.27）。低強度の身体活動の割合と膝伸展筋力・開眼片足立ち以外の身体機能項目との間に有意な相関関係が認められた（$P < 0.05$）。中・高強度身体活動の割合と握力および膝伸展筋力とは関連がみられなかった。また、すべての血液検査項目に関して、座位行動および身体活動のパターンとの相関はみられなかった（$P > 0.05$, data not shown）。重回帰分析により体脂肪率と骨格筋指数に影響する要因として座位行動および身体活動のパターンを検討した結果、体脂肪率には低強度身体活動の割合が関連していた（β = −1.66）。骨格筋指数には有意な関連がみられなかった（data not shown）。

正常群、obese 群、sarcopenic 群、sarcopenic-obese

表 3．身体活動のパターンと身体組成・身体機能との関係
Table 3. Correlations between physical activity patterns, body composition, and physical function.

Variable	Sedentary time（%）	Light PA time（%）	MVPA time（%）
Age	0.11	−0.09	−0.11
BMI, kg/m^2	0.13	−0.12	−0.04
ASM, kg	−0.12	0.14	−0.02
Body fat percentage, %	0.23*	−0.25**	0.01
ASM index, kg/m^2	−0.07	0.09	−0.06
Hand grip strength, kg	−0.19*	0.20*	0.03
Knee extension strength, Nm	−0.18	0.19	0.03
Usual gait speed, m/s	−0.31**	0.26**	0.38**
Timed-up-and-go, s	0.28**	−0.21*	−0.34**
5 chair sit-to-stand, s	0.27**	−0.22*	−0.23*
One-legged stance, s	−0.03	−0.00	0.12

BMI; body mass index, ASM index: appendicular skeletal muscle mass from DXA/height^2.
*P < 0.05, ** P < 0.01.

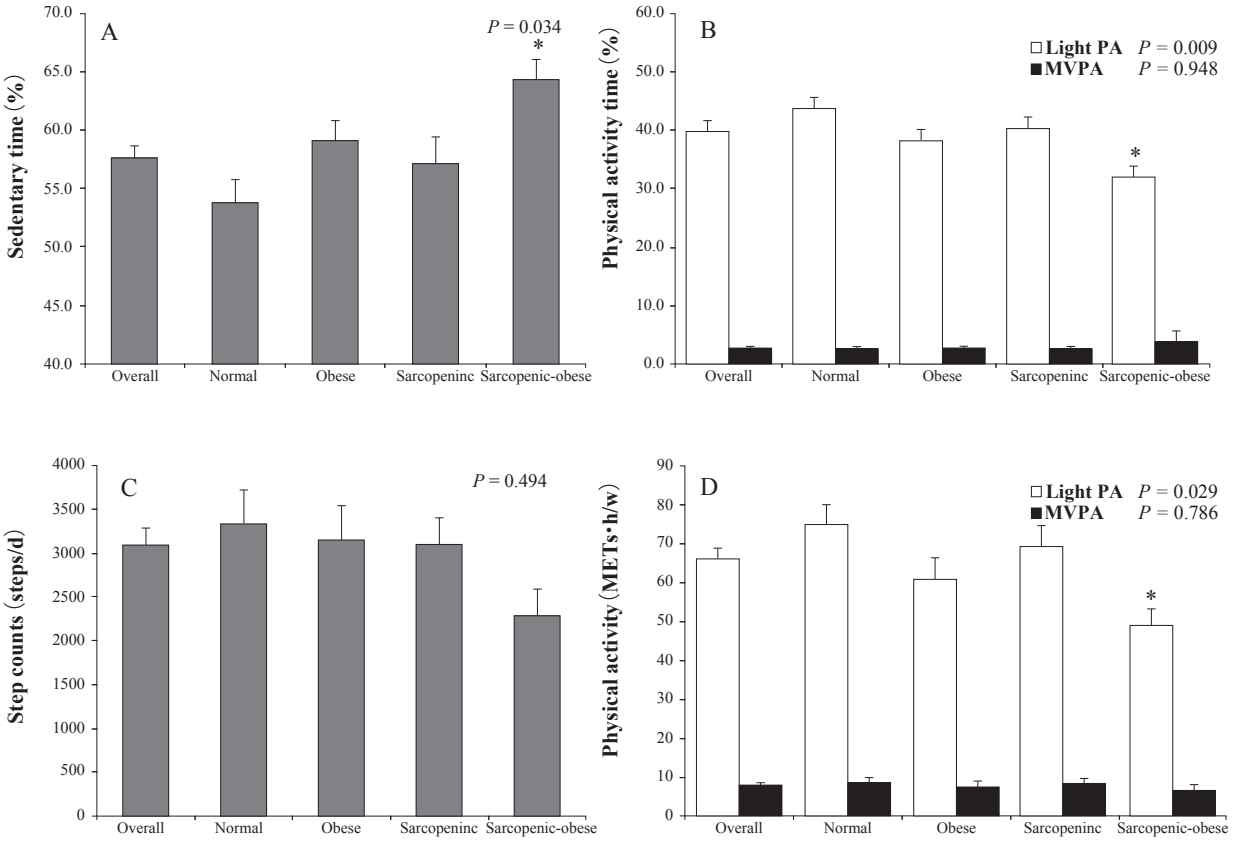

図 2．サルコペニア・肥満による身体活動のパターン（A-D）
Fig.2. Physical activity patterns（A-D）according to sarcopenia and obesity.
P value for differences between groups（Kruskal-Wallis test）. *P < 0.016 from normal group（wilcoxon rank sum test）. Data presented as mean and standard error.

群の 4 群において、座位行動・身体活動のパターン・歩数・週当たりの身体活動量を比較した結果を示した（図 2）。その結果、座位行動と低強度身体活動の割合および週当たりの低強度身体活動量において、sarcopenic-obese 群が正常群と比較して有意な差が認められた。obese 群と sarcopenic 群では正常群との有意な差はみられなかった。

考　　察

本研究は、虚弱高齢者におけるサルコペニア分

類に着目して座位行動および身体活動のパターンの相違から新たなサルコペニアの特徴を比較検討した。サルコペニアおよび肥満の診断にはDXA法を用い、座位行動および身体活動パターンは3次元加速度計を用いて検討した。

本研究では、Fried et al.[17]の虚弱基準から判定した平均年齢80.8歳、虚弱高齢女性のサルコペニアの有病率を検討するために、Sanada et al.[35]による日本人におけるサルコペニアの診断基準を用いた。その結果、サルコペニアの有病率は11.9%（13名）、サルコペニア予備群の有病率は29.4%（32名）であった。国内の先行研究による報告では、日本人の70〜85歳の地域在住高齢者を対象としたサルコペニアとサルコペニア予備群の有病率は男性は6.7%と56.7%、女性は6.3%と33.6%であった[35]。本研究においては、同年代の日本人地域在住高齢者と比べ、サルコペニアの有病率は高率であった。これは、サルコペニアは虚弱の中心コンポーネントであり[31,33]、虚弱基準の項目には筋力や体重減少などのサルコペニアに関する項目も必須項目として取り込まれていることが理由として考えられる[13]。Frisoli et al.は、地域在住高齢女性（76〜86歳）を対象とした研究において虚弱状態に関して重度の骨減少症・骨粗鬆症に加えてサルコペニアの併在の影響があると報告している[18]。すなわち、サルコペニアと虚弱は相互に高齢期の生活機能障害に関連する可能性がある。今後、高齢者の自立した生活機能を維持するために、適切な予防対策が必要であると考えられる。

本研究の対象者では、sarcopenic obesityに該当する者は11.0%であった。Baumgartner et al.[3,5]によるサルコペニアと肥満を組み合わせた新たな病態である「sarcopenic obesity」の基準によると、サルコペニアは若年者の骨格筋指数の参照値（−2 SD）を、肥満は性別や年齢に対する体脂肪率（% BF）の60%以上を参照値として用いて、sarcopenic obesityを定義している。この病態は80歳以上の女性で8.4%、男性で13.5%の有病率を示した。本研究の結果と類似している有病率であった。しかし、本研究では、日本人における若年者の骨格筋指数の平均値 −1 SD以上をサルコペニアと定義し、肥満は65歳以上の地域在住高齢女性331名を対象としたDXA法で算出した体脂肪率の上位40%以上（体脂肪率31%）を用いて、sarcopenic obesityの有病率を示しているので、先行研究と比べると過大評価しているかもしれない。しかし、70歳以上の地域在住中国人572名における調査では、サルコペニア有病率は男性12.3%、女性7.6%であった[23]。この結果は、白人で観察された有病率よりわずかに低率であった。Kim et al.[21]による韓国健康栄養調査（Korean National Health and Nutritional Examination Surveys）という大規模な調査データでは、20〜39歳の2513名の骨格筋指数の平均値 −1 SDと −2 SDを用いてサルコペニアの診断基準（男性7.26と6.58 kg/m^2，女性5.38と4.59 kg/m^2）を示した。これらの診断基準を用いて、65歳以上の男女2332名を対象としたサルコペニア有病率（ −2 SD）は、男性12.4%、女性0.1%であった。更に、腹囲を用いて男性90 cm、女性85 cm以上を「肥満」と定義し、sarcopenic obesityの有病率をみると、男性0.2%、女性0.0%であった。したがって、人種・体格などの違いがあるため、sarcopenic obesity有病率は異なる可能性がある。いい換えると、DXA法を用いた骨格筋指数によるサルコペニア参照値（reference values for sarcopenia）に依存しているし、体格指数・腹囲・体脂肪率など肥満の診断基準の違いにより、sarcopenic obesity有病率に差異があると考えられる。今後、この点に関して日本人を対象とした大規模な研究でsarcopenic obesityの有病率や原因について、詳細に検討する必要があると考えられる。

本研究で、虚弱高齢者における座位行動および身体活動のパターンの特徴をみると、1日当たりの平均座位行動の時間は438.7分（57.6%）、低強度身体活動の時間は306.9分（39.7%）、中・高強度身体活動の時間は20.6分（2.7%）であった。すなわち、本研究の結果より、虚弱高齢者の日常身体活動の特徴として、座位行動と低強度の身体活動時間が大部分を占め、中・高強度以上の身体活動時間は非常に少ないことが明らかになった。現在のところ、客観的身体活動量評価指標である3次元加速度計を用いた、虚弱高齢者における座位

行動および身体活動のパターンの特徴についての報告は見当たらない。Arnardottir et al.[1] による「Age, Gene/Environment Susceptibility-Reykjavik Study」の参加者であるアイスランドの 73～98 歳の地域在住高齢者 579 名を対象とした、3 次元加速度計（ActiGraph GT 3 X）を用いて身体活動のパターンや座位行動を調査した研究では、すべての対象者において、座位行動の時間は 75% で、次は低強度の身体活動時間の 21% であった。また、中・高強度以上の身体活動時間は 1 % 以下であった。米国の代表的な調査である National Health and Nutrition Examination Survey（NHANES）の 2003～2004 年の調査[26] では 1 次元加速度計（ActiGraph 7164）による座位行動の時間は、50～59 歳で 56%、60～69 歳で 60% および 70～85 歳で 67% と示された。本研究の結果は、Fried et al.[17] の虚弱基準よりも低い身体活動に該当する者も含まれているので、一般後期高齢者の身体活動の特徴であるとはいい難い。しかし、2 つの先行研究でも、加齢に伴い座位行動の時間が増加しており、後期高齢者の日常身体活動の特徴については本研究の結果と類似している。

座位行動および身体活動のパターンと身体組成との関連については、体脂肪率のみに座位行動および低強度身体活動との間に有意な関連が認められた。これらの結果は、高齢者における体脂肪率と座位行動に関連があると報告した先行研究と一致する[37]。また、座位行動と身体機能との関連について、先行研究と類似した結果が得られた[36]。一方、虚弱高齢者においては骨格筋指数との関連がみられなかった。Chastin et al.[11] による、地域在住の健康な高齢男女における客観的身体活動評価（ActivPAL™）を用いて座位行動、身体活動のパターン、筋肉の質（muscle quality; MQ）、および身体組成との関連を比較検討した調査では、平均年齢 79.3 歳の女性には座位行動時間と体脂肪率および MQ との関連がない。しかし、平均年齢 79.0 歳の男性においては座位行動時間と体脂肪率および MQ との関連がある、と異なる結果が得られている。したがって、高齢者における座位行動と身体組成について今後詳細に検討する必要があると考えられる。本研究では、座位行動と低強度身体活動の割合および週当たりの低強度身体活動量において、sarcopenic-obese 群が正常群と比較して有意な差が認められた。しかし、obese 群と sarcopenic 群では正常群と有意な差はみられなかった。したがって、虚弱高齢者においてはサルコペニア単独あるいは肥満単独より、サルコペニアと肥満を合わせた sarcopenic obesity が座位行動および低強度身体活動の割合と関連していることが明らかになった。虚弱高齢者における日々の生活での低強度身体活動を増やすことが、筋肉量の減少や体脂肪率の増加を食い止めることにつながり、それが、安静時のエネルギー代謝の低下、ひいては総エネルギー消費量の減少を防止して、虚弱予防につながると考えられる。本研究は横断研究であるため、今後の検討課題として、無作為抽出によって大規模に対象者を選定し、座位行動および身体活動のパターンがサルコペニア、肥満、および sarcopenic obesity に与える影響を検討することが重要であり、縦断的な観点から関連性を検討する必要があると考えられる。

総　　括

本研究は、虚弱高齢者におけるサルコペニアの 4 分類に着目して座位行動および身体活動のパターンの相違から新たなサルコペニアの特徴を比較検討した。その結果、虚弱状態に関して加齢性筋肉減弱症であるサルコペニアと肥満に加えて、sarcopenic obesity も併在することが示唆された。また、日常身体活動の特徴を客観的身体活動量評価指標である 3 次元加速度計を用いて検討した結果、座位行動と低強度の身体活動時間が大部分を占め、中・高強度以上の身体活動時間は非常に少ないことが明らかになった。虚弱高齢者におけるサルコペニア単独あるいは肥満単独より、サルコペニアと肥満を合わせた sarcopenic obesity が座位行動および低強度身体活動の割合と関連がある可能性が示唆された。

本研究の結果から、高齢期において要介護予防の観点から虚弱化の一次予防として日常生活での座位行動を減らして、比較的低強度の活動を増やすために、ライフスタイルへの介入に着目した虚弱予防策の重要性が示唆された。

謝　　辞

本研究に対して助成していただきました公益財団法人明治安田厚生事業団に深く感謝申し上げます。また、調査に協力していただいた本研究チーム所属の研究員に感謝いたします。

参 考 文 献

1）Arnardottir NY, Koster A, Van Domelen DR, Brychta RJ, Caserotti P, Eiriksdottir G, Sverrisdottir JE, Launer LJ, Gudnason V, Johannsson E, Harris TB, Chen KY, Sveinsson T（2012）: Objective measurements of daily physical activity patterns and sedentary behaviour in older adults: Age, Gene/Environment Susceptibility-Reykjavik Study. Age Ageing,［Epub ahead of print］.

2）Bartali B, Frongillo EA, Bandinelli S, Lauretani F, Semba RD, Fried LP, Ferrucci L（2006）: Low nutrient intake is an essential component of frailty in older persons. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, **61**, 589-593.

3）Baumgartner RN（2000）: Body composition in healthy aging. Ann NY Acad Sci, **904**, 437-448.

4）Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, Garry PJ, Lindeman RD（1998）: Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. Am J Epidemiol, **147**, 755-763.

5）Baumgartner RN, Wayne SJ, Waters DL, Janssen I, Gallagher D, Morley JE（2004）: Sarcopenic obesity predicts instrumental activities of daily living disability in the elderly. Obes Res, **12**, 1995-2004.

6）Black SA, Rush RD（2002）: Cognitive and functional decline in adults aged 75 and older. J Am Geriatr Soc, **50**, 1978-1986.

7）Blaum CS, Xue QL, Michelon E, Semba RD, Fried LP（2005）: The association between obesity and the frailty syndrome in older women: the Women's Health and Aging Studies. J Am Geriatr Soc, **53**, 927-934.

8）Bouchard DR, Dionne IJ, Brochu M（2009）: Sarcopenic/obesity and physical capacity in older men and women: data from the Nutrition as a Determinant of Successful Aging（NuAge）-the Quebec longitudinal Study. Obesity, **17**, 2082-2088.

9）Cawthon PM, Ensrud KE, Laughlin GA, Cauley JA, Dam TT, Barrett-Connor E, Fink HA, Hoffman AR, Lau E, Lane NE, Stefanick ML, Cummings SR, Orwoll ES; Osteoporotic Fractures in Men Research Group（2009）: Sex hormones and frailty in older men: the osteoporotic fractures in men（MrOS）study. J Clin Endocrinol Metab, **94**, 3806-3815.

10）Cesari M, Leeuwenburgh C, Lauretani F, Onder G, Bandinelli S, Maraldi C, Guralnik JM, Pahor M, Ferrucci L（2006）: Frailty syndrome and skeletal muscle: results from the Invecchiare in Chianti study. Am J Clin Nutr, **83**, 1142-1148.

11）Chastin SF, Ferriolli E, Stephens NA, Fearon KC, Greig C（2012）: Relationship between sedentary behaviour, physical activity, muscle quality and body composition in healthy older adults. Age Ageing, **41**, 111-114.

12）Collard RM, Boter H, Schoevers RA, Oude Voshaar RC（2012）: Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review. J Am Geriatr Soc, **60**, 1487-1492.

13）Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, Martin FC, Michel JP, Rolland Y, Schneider SM, Topinkova E, Vandewoude M, Zamboni M（2010）: Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. Age Ageing, **39**, 412-423.

14）Davison KK, Ford ES, Cogswell ME, Dietz WH（2002）: Percentage of body fat and body mass index are associated with mobility limitations in people aged 70 and older from NHANES III. J Am Geriatr Soc, **50**, 1802-1809.

15）Evans WJ（1995）: What is sarcopenia? J Gerontol A Biol Sci Med Sci, **50**, 5-8.

16）Ferrucci L, Cavazzini C, Corsi A, Bartali B, Russo CR, Lauretani F, Ferrucci L, Cavazzini C, Corsi AM, Bartali B, Russo CR, Lauretani F, Bandinelli S, Bandinelli S, Guralnik JM（2002）: Biomarkers of frailty in older persons. J Endocrinol Invest, **25**, 10-15.

17）Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group（2001）: Frailty in older adults: evidence for a phenotype. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, **56**, M146-M156.

18）Frisoli A Jr, Chaves PH, Ingham SJ, Fried LP（2011）: Severe osteopenia and osteoporosis, sarcopenia, and frailty status in community-dwelling older women: results from the Women's Health and Aging Study（WHAS）II. Bone, **48**, 952-957.

19）Gardiner PA, Eakin EG, Healy GN, Owen N（2011）: Feasibility of reducing older adults' sedentary time. Am J Prev Med, **41**, 174-177.

20）Hubbard RE, Lang IA, Llewellyn DJ, Rockwood K（2010）: Frailty, body mass index, and abdominal obesity in older people. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, **65**, 377-381.

21）Kim YS, Lee Y, Chung YS, Lee DJ, Joo NS, Hong D, Song G, Kim HJ, Choi YJ, Kim KM（2012）: Prevalence of sarcopenia and sarcopenic obesity in the Korean population based on the Fourth Korean National Health and Nutrition-

al Examination Surveys. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, **67**, 1107-1113.

22）Lakey SL, LaCroix AZ, Gray SL, Borson S, Williams CD, Calhoun D, Goveas JS, Smoller JW, Ockene JK, Masaki KH, Coday M, Rosal MC, Woods NF（2012）: Antidepressant use, depressive symptoms, and incident frailty in women aged 65 and older from the Women's Health Initiative Observational Study. J Am Geriatr Soc, **60**, 854-861.

23）Lau EM, Lynn HS, Woo JW, Kwok TC, Melton LJ 3rd（2005）: Prevalence of and risk factors for sarcopenia in elderly Chinese men and women. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, **60**, 213-216.

24）Masse LC, Fuemmeler BF, Anderson CB, Matthews CE, Trost SG, Catellier DJ, Treuth M（2005）: Accelerometer data reduction: a comparison of four reduction algorithms on select outcome variables. Med Sci Sports Exerc, **37**, S544-S554.

25）Matthews CE（2008）: Physical activity in the United States measured by accelerometer: comment. Med Sci Sports Exerc, **40**, 1188; author reply 1189.

26）Matthews CE, Chen KY, Freedson PS, Buchowski MS, Beech BM, Pate RR, Troiano RP（2008）: Amount of time spent in sedentary behaviors in the United States, 2003-2004. Am J Epidemiol, **167**, 875-881.

27）Ohkawara K, Oshima Y, Hikihara Y, Ishikawa-Takata K, Tabata I, Tanaka S（2011）: Real-time estimation of daily physical activity intensity by a triaxial accelerometer and a gravity-removal classification algorithm. Br J Nutr, **105**, 1681-1691.

28）Oshima Y, Kawaguchi K, Tanaka S, Ohkawara K, Hikihara Y, Ishikawa-Takata K, Tabata I（2010）: Classifying household and locomotive activities using a triaxial accelerometer. Gait Posture, **31**, 370-374.

29）Pate RR, O'Neill JR, Lobelo F（2008）: The evolving definition of "sedentary". Exerc Sport Sci Rev, **36**, 173-178.

30）Pillard F, Laoudj-Chenivesse D, Carnac G, Mercier J, Rami J, Riviere D, Rolland Y（2011）: Physical activity and sarcopenia. Clin Geriatr Med, **27**, 449-470.

31）Rolland Y, Czerwinski S, Abellan Van Kan G, Morley JE, Cesari M, Onder G, Woo J, Baumgartner R, Pillard F, Boirie Y, Chumlea WM, Vellas B（2008）: Sarcopenia: its assessment, etiology, pathogenesis, consequences and future perspectives. J Nutr Health Aging, **12**, 433-450.

32）Rosenberg IH（1989）: Summary comments. Am J Clin Nutr, **50**, 1231-1233.

33）Roubenoff R（2000）: Sarcopenia: a major modifiable cause of frailty in the elderly. J Nutr Health Aging, **4**, 140-142.

34）Roubenoff R（2003）: Sarcopenia: effects on body composition and function. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, **58**, 1012-1017.

35）Sanada K, Miyachi M, Tanimoto M, Yamamoto K, Murakami H, Okumura S, Gando Y, Suzuki K, Tabata I, Higuchi M（2010）: A cross-sectional study of sarcopenia in Japanese men and women: reference values and association with cardiovascular risk factors. Eur J Appl Physiol, **110**, 57-65.

36）Seguin R, Lamonte M, Tinker L, Liu J, Woods N, Michael YL, Bushnell C, Lacroix AZ（2012）: Sedentary behavior and physical function decline in older women: findings from the Women's Health Initiative. J Aging Res, **2012**, 271589.

37）Swartz AM, Tarima S, Miller NE, Hart TL, Grimm EK, Rote AE, Strath SJ（2012）: Prediction of body fat in older adults by time spent in sedentary behavior. J Aging Phys Act, **20**, 332-344.

38）Woods NF, LaCroix AZ, Gray SL, Aragaki A, Cochrane BB, Brunner RL, Masaki K, Murray A, Newman AB; Women's Health Initiative（2005）: Frailty: emergence and consequences in women aged 65 and older in the Women's Health Initiative Observational Study. J Am Geriatr Soc, **53**, 1321-1330.

39）Xue QL（2011）: The frailty syndrome: definition and natural history. Clin Geriatr Med, **27**, 1-15.

40）Xue QL, Fried LP, Glass TA, Laffan A, Chaves PH（2008）: Life-space constriction, development of frailty, and the competing risk of mortality: the Women's Health And Aging Study I. Am J Epidemiol, **167**, 240-248.

第 28 回健康医科学研究助成論文集
平成 23 年度 *pp*.83～91（2013.3）

加齢に伴う骨格筋量・筋力低下におけるグルココルチコイドシグナルの意義の究明

清　水　宣　明*　　田　中　廣　壽*

ROLE OF GLUCOCORTICOID SIGNAL ON SKELETAL MUSCLE ATROPHY

Noriaki Shimizu and Hirotoshi Tanaka

SUMMARY

Background: Skeletal muscle atrophy characterized by reduced muscle mass and strength is often caused by a complexity of multiple factors. Among them, glucocorticoid, an endocrine hormone secreted from adrenal cortex has been shown to be involved in various types of muscle atrophy, including sarcopenia, disuse, and muscle atrophy accompanied with diabetes mellitus and cancer cachexia. Muscle mass of adult organism is thought to be mainly regulated by thickness of individual myofiber and number of myofibers in the muscle. While thickness of myofibers is regulated by a balance between protein anabolism and catabolism in myofibers, number of myofibers is regulated by destruction and regeneration of myofibers. Muscle regeneration is characterized to undergo sequential processes of activation, proliferation, and differentiation of muscle satellite cells into myotubes. Note that aged muscle possesses lower regeneration property than juvenile muscle does, although the underlying mechanism is unclear.

Purpose: Previously, we have analyzed glucocorticoid regulated gene expression which is related to protein metabolism in myofibers and showed that glucocorticoids reduce thickness of myofibers. Here we aimed to obtain a comprehensive understanding of the role of endogenous glucocorticoids in the regulation of skeletal muscle mass, by investigating gene expression related to muscle regeneration process.

Methods: To dissect a role of endogenous glucocorticoid, we made a mouse model of endogenous glucocorticoid secretion deficiency by surgical adrenalectomy. Using this model, we assessed a role of endogenous glucocorticoids in the regulation of gene expression during muscle regeneration process after an artificial muscle injury by cardiotoxin injection into mouse tibialis anterior muscles.

Results: The adrenalectomized animal model showed almost complete lack of basal and fasting induced secretion of corticosterone, a major endogenous glucocorticoid in rodents. We found that cardiotoxin-induced expression of several genes involved in muscle regeneration, i.e., myogenic transcription factors（Pax7, Myf5, MyoD, myogenin, and MRF4）and accelerators of cell cycle progression（CyclinB1, CyclinB2, and E2F1）, were highly dependent on endogenous glucocorticoids.

Conclusion: Our results may indicate that glucocorticoids can exert opposite effects in regulating skeletal muscle mass by targeting on different cell types in skeletal muscle tissue such as muscle satellite cells and myofibers. Glucocorticoids reduce muscle mass via shifting myofiber protein metabolism to catabolic status. On the other hand, glucocorticoids may increase muscle mass via activating muscle satellite cells to contributing muscle regeneration process. Therefore, we suggest here that further analyses aiming to cell type-specific and context-dependent action of gluco-

* 東京大学医科学研究所附属病院アレルギー免疫科　Department of Rheumatology and Allergy, IMSUT Hospital, Institute of Medical Science, University of Tokyo, Tokyo, Japan.

corticoids in the skeletal muscle would lead us to unveil complex mechanisms involved in muscle atrophy caused by diverse factors.

Key words: sarcopenia, muscle atrophy, myopathy, steroid therapy, glucocorticoid.

緒　　言

社会の高齢化に伴い、運動器障害によって生活の質（quality of life; QOL）が低下し、更には医学的治療が必要な状態を呈する人口は確実に増加し、その対策は喫緊の医学的・社会的課題である[11]。骨格筋萎縮は、筋量と筋力が減り運動機能を損なう病態の総称であり[21]、便宜的に次の 2 つに分けることができる。第 1 に、筋肉を支配する神経の損傷（神経原性）や筋肉自体の疾病を原因とする筋萎縮（筋原性）。第 2 に、がんや糖尿病などの消耗性疾患に伴う筋萎縮（悪液質）や、運動不足に低栄養などの要因が加わって生じる筋萎縮（廃用性）、加齢に伴うさまざまな原因により進行する筋萎縮（サルコペニア）、グルココルチコイド過剰による筋萎縮（ステロイド筋症）などの、いわば「二次的な」要因による筋萎縮である。後者の「二次的な」筋萎縮は、しばしば同時に複数の要因により引き起こされ、またその進行過程でも同様にこれら複数の要因が同時に作用して病態が悪化する[2]。このタイプの筋萎縮は要因の切り分けが難しく、萎縮メカニズムの解析や治療法の開発が進みにくい。

個体における骨格筋量は、筋線維の数と太さによって制御されている[20]。成熟した個体においては、筋線維内蛋白質の分解と合成のバランスに対応した筋線維の太さの制御が主と考えられている[8]。しかし、特に加齢筋や損傷筋においては、筋衛星細胞の増殖と筋線維への段階的な分化過程を経た筋再生による、筋線維数の維持あるいは回復を介した筋量制御も重要と考えられている[2]。

視床下部－下垂体系の制御を受けて副腎皮質から分泌されるグルココルチコイドは、核内受容体型リガンド依存性転写因子である、グルココルチコイドレセプター（GR）との結合を介して標的遺伝子発現を調節する[6,18]。骨格筋においてグルココルチコイドは蛋白質の同化抑制と異化亢進をもたらし、筋萎縮を引き起こすことが 30 年以上前に報告された[9]。その後グルココルチコイドによって、蛋白質翻訳のカギ因子である mTOR の活性が抑制され[29]、蛋白質合成が抑制されることが示された[32]。更に近年、筋萎縮における遺伝子発現制御を介したプロセスが明らかとなりつつある[7]。すなわち多くの筋萎縮モデルに共通して発現が変化する遺伝子の包括的解析から、筋萎縮のマスターレギュレーターとして FoxO 転写因子が同定された[22]。FoxO は通常リン酸化された状態で細胞質に局在するが、脱リン酸化に伴って核に移行し転写因子として機能する[4]。蛋白質の異化亢進は骨格筋における 2 つの主要蛋白質分解系であるユビキチン－プロテアソーム系（atrogin-1, MuRF1）とオートファジー系（LC3, Bnip3）に関連する遺伝子の発現が FoxO を介して誘導されることにより説明できる[16,22,26,34]。

糖尿病、敗血症などに伴う筋萎縮の発症と進行に、内因性グルココルチコイドが密接に関与していることが明らかにされた。例えば、ストレプトゾトシン糖尿病モデルにおいて、GR 遺伝子破壊マウスでは筋萎縮がみられなかったと最近報告された[12]。GR 拮抗薬 RU486 がこれらの筋萎縮に有効であることを示す報告も多い[15,24]。したがって、骨格筋におけるグルココルチコイドシグナルの意義を解明することは、複合した筋萎縮の病態解明と治療法開発基盤の構築に大きな意義を有すると考えられる。そこで本研究では、2 つの主要な筋量制御メカニズム、すなわち蛋白質の異化と同化のバランス制御および筋再生の両方におけるグルココルチコイドの役割を解明することを目的とした。具体的には、内因性グルココルチコイドの量がこれらの筋量制御メカニズムに関連する遺伝子の誘導発現に与える影響を明らかにし、筋萎縮治療法の開発に反映できうる知見を得ることを目指した。

研 究 方 法

A．実験動物、試薬

動物実験は、東京大学医科学研究所動物実験委員会の承認下で実施した（承認番号：PH11-19）。7週齢雄の C57BL/ 6 JJcl マウス（日本クレア，n = 56）、8 週齢雄の C57BL/10-mdx マウス（実験動物中央研究所，n = 7）を、9:00〜21:00 を明期とする明暗サイクルで飼育した。飼料は飼育繁殖用一般飼料CE- 2 （日本クレア）を自由摂食させた。解剖は 10:00〜13:00 に行った。

B．副腎摘除

ペントバルビタールナトリウム（共立製薬）を滅菌生理食塩水（テルモ）にて 10 mg/ml に希釈し、9 週齢雄 C57BL/ 6 JJcl マウス（n = 28）に 50 mg/kg 体重を腹腔内注射により投与、全身麻酔した。体温低下による衰弱を防ぐため、35 ℃のヒーターマット（夏目製作所）上に伏臥位に保定し、70% エタノールとイソジン（明治製菓）で背部皮膚を清拭、消毒した。背部皮膚を第 11 から第 13 胸椎相当部分より尾側 1.5 cm ほど正中線に沿って切開した。両側の腎臓が後腹膜を透して目視できる程度までの範囲にわたり、皮膚と後腹膜の間に滅菌綿棒（白十字）を挿入して癒着を剥離した。マウスを側臥位に保定し直し、背部皮膚をずらして皮膚開口部から腎臓周辺の腹膜が露出する状態になるように、バラッケ開瞼器（夏目製作所）で皮膚開口部を固定した。腎臓の頭側付近の腹膜を 5 mm 程度切開し、外径 3 mm のリングピンセット（夏目製作所）を腹腔内に挿入して腎臓頭側の脂肪組織中にある淡い橙色の副腎がすべてリングの中に入るように強くつまみ 1 分間保持し副腎に続く血流を遮断した。リングピンセット外側に接するように、先曲り虹彩無鈎ピンセット（夏目製作所）で副腎周辺脂肪組織を保持した後、リングピンセットを離し、副腎をグリュンワルド截除鉗子 KA 2 G21（夏目製作所）で切除した。出血がないことを確認後、マウスを反対側の側臥位に保定し、反対側の副腎を同様に切除した。マウスを伏臥位に保定し、外科用弱弯丸針 12 mm（夏目製作所）とブレードシルク 5 - 0 号黒色糸（夏目製作所）にて、背部皮膚を 4 針ないし 6 針縫合した。完全に覚醒して動き回るまでヒーターマット上にて保温した。副腎摘除後のマウスは、ミネラルコルチコイド枯渇を介したナトリウム再吸収の低下によるナトリウム欠乏症を防止する目的で、高塩濃度飼料 CE- 2 +NaCl 8％（日本クレア）を自由摂食させ、また絶食期間中の飲料水には 10 mg/ml NaCl を加えた。偽手術は、後腹膜切開後、リングピンセットで腎臓頭側の脂肪組織を探り副腎を目視した後、閉創した（n = 28）。

C．筋損傷惹起

コブラ由来カルディオトキシン（CTX, Sigma-Aldrich）を分子量 6800 として滅菌生理食塩水で 0.01 mM に溶解した。マウス前脛骨筋付近の体毛をエピラット除毛クリーム（クラシエ）で除去した。体重20 g のマウス片脚当たり 1 nmol の CTX を筋肉注射するために必要な 0.01mM 溶液量を計算した。以下、副腎摘除と同様の麻酔、35℃ 保温下で行った。前脛骨筋の足首側筋腱接合部付近の皮膚を、筋肉が直視できるように 2 mm 程度切開した。CTX 溶液を満たした 29G 注射器（テルモ）を前脛骨筋のおよそ中心を貫く深さ、すなわち体表より 1.5 mm 程度の深さで、筋肉の 2 / 3 程度の長さまで刺入した。マウスの体重に応じた CTX 溶液の 2 / 3 程度を 2 秒間で注入、1 mm 程度引き抜き、残りの 1/ 3 を 1 秒間で注入、10秒間保持した後に針を抜いた（副腎摘除群，偽手術群，それぞれ n = 7）。対照マウスには、同様に溶媒を筋肉注射した（副腎摘除群，偽手術群，それぞれ n = 7）。液漏れがないことを確認し、完全に覚醒して動き回るまでヒーターマット上にて保温した。筋肉注射後 7 日間自由摂食下で飼育した。

D．血漿コルチコステロン濃度測定

ヘパリン（持田製薬）で処理した 23G 注射器（テルモ）にて、ペントバルビタール麻酔下のマウス腹部大静脈より採血した全血を、5 分間、4 ℃、10000×g で遠心した上清を血漿として用いた（副腎摘除群，偽手術群，副腎摘除 14 日後に 36 時間絶食群，偽手術 14 日後に 36 時間絶食群，それぞれ n = 7）。YK240 Corticosterone EIA キット（矢内原研究所）の取扱説明書に従い、iMark マイクロプレートリーダー（バイオラッド）を用いて血

漿コルチコステロン濃度を定量した。

E．肝、骨格筋 mRNA 発現解析

滅菌生理食塩水で保湿したキムワイプ（日本製紙クレシア）を氷上のシャーレ内で保冷し、全採血後のマウスより摘出した肝（D に示す 4 群それぞれ n = 7）、前脛骨筋、腓腹筋（D に示す 4 群それぞれ両脚で n = 14）を保湿、保冷しながら湿重量を測定した。組織は直ちに液体窒素中で凍結させ、−80℃ で保存した。凍結組織は液体窒素で冷却したクライオプレス（マイクロテック・ニチオン）で 0.2 mm 径以下に粉砕した（C に示す 4 群それぞれ n = 7，D に示す 4 群それぞれ n = 5 および C57BL/10-mdx マウス n = 7）。粉砕組織からセパゾール RNA I Super G を用いて全 RNA を抽出し、オリゴ $(dT)_{20}$ プライマー（ライフテクノロジーズ）と SuperScript III First-Strand Synthesis System for RT-PCR（ライフテクノロジーズ）を用いて cDNA を作製した。リアルタイム PCR は、Thunderbird Probe qPCR Mix（東洋紡）、UPL ユニバーサルプローブライブラリーセット、マウス（ロシュアプライドサイエンス）、CFX96 リアルタイム PCR 解析システム（バイオラッド）を用いて行った。それぞれの遺伝子の mRNA 発現量は、段階希釈した cDNA を用いてそれぞれの遺伝子ごとに作製した標準曲線に基づき、検体間の相対量として算出した。PCR に用いたプライマーとプローブの塩基配列を表 1 に示す。

F．統計処理

独立した 2 標本が等分散とみなせない場合の 2 標本 t 検定（ウェルチの t 検定）による両側 P 値が0.01未満のとき有意差があるとした。図中のグラフは標本群の平均値を示し、エラーバーは標本群の不偏標準偏差を示す。

結　　果

A．副腎摘除による内在性グルココルチコイドシグナルの消失

副腎摘除後 14 日間飼育したマウスの血漿コルチコステロン濃度は、平均 36 ng/ml と、偽手術群平均 227 ng/ml の 1/6 未満（$P < 0.001$）であった（図 1 A）。また、偽手術 14 日後に 36 時間の絶食を行ったマウスでは、平均 438 ng/ml と、絶食によりおよそ 2 倍の増加（$P < 0.001$）を認めた一方、副腎摘除 14 日後に 36 時間の絶食を行ったマウスでは、平均 40 ng/ml（$P = 0.88$）と、自由摂食群と絶食群の間に統計的有意差のあるコルチコステロン濃度差を認めなかった（図 1 A）。上記マウスの肝臓より RNA を抽出し、肝臓におけ

表 1．リアルタイム PCR による mRNA 発現解析に使用したプライマーとプローブの塩基配列
Table 1. Oligo DNA sequences of primers and probes used in real-time PCR for analyzing mRNA expression.

Gene	Accession number	Forward primer	Reverse primer	Probe
TAT	NM_146214	5'-ggaggaggtcgcttcctatt-3'	5'-gccactcgtcagaatgacatc-3'	5'-ctcctctg-3'
FKBP5	NM_010220	5'-aaacgaaggagcaacggtaa-3'	5'-tcaaatgtccttccaccaca-3'	5'-tggaaggc-3'
GR	NM_008173	5'-tgacgtgtggaagctgtaaagt-3'	5'-catttcttccagcacaaaggt-3'	5'-ggacagca-3'
KLF15	NM_023184	5'-acaggcgagaagcccttt-3'	5'-catctgagcgggaaaacct-3'	5'-ccaggctg-3'
MuRF1	NM_001039048	5'-cctgcagagtgaccaagga-3'	5'-ggcgtagagggtgtcaaact-3'	5'-aggagctg-3'
Bnip3	NM_009760	5'-cctgtcgcagttgggttc-3'	5'-gaagtgcagttctacccaggag-3'	5'-gggaggag-3'
Pax7	NM_011039	5'-ggcacagaggaccaagctc-3'	5'-gcacgccggttactgaac-3'	5'-tccaggtc-3'
Myf5	NM_008656	5'-ctgctctgagcccaccag-3'	5'-gacagggctgttacattcagg-3'	5'-ccacctcc-3'
MyoD	NM_010866	5'-agcactacagtggcgactca-3'	5'-ggccgctgtaatccatcat-3'	5'-catccagc-3'
myogenin	NM_031189	5'-ccttgctcagctccctca-3'	5'-tgggagttgcattcactgg-3'	5'-aggaggag-3'
MRF4	NM_008657	5'-gggcctcgtgataactgct-3'	5'-aagaaaggcgctgaagactg-3'	5'-ggaaggag-3'
CyclinB1	NM_172301	5'-gcgctgaaaattcttgacaac-3'	5'-ttcttagccaggtgctgcat-3'	5'-ctgcttcc-3'
CyclinB2	NM_007630	5'-caaccgtaccaagttcatcg-3'	5'-gagggatcgtgctgatcttc-3'	5'-gcagcaga-3'
E2F1	NM_007891	5'-tgccaagaagtccaagaatca-3'	5'-cttcaagccgcttaccaatc-3'	5'-cagccaca-3'
Myostatin	NM_010834	5'-tggccatgatcttgctgtaa-3'	5'-ccttgacttctaaaaagggattca-3'	5'-caggagaa-3'
atrogin-1	NM_026346	5'-agtgaggaccggctactgtg-3'	5'-gatcaaacgcttgcgaatct-3'	5'-ctctgcca-3'
LC3	NM_025735	5'-catgagcgagttggtcaaga-3'	5'-ccatgctgtgctggttga-3'	5'-cttcctgc-3'

る GR 標的遺伝子であるチロシンアミノトランスフェラーゼ（TAT）[14] および FK506結合蛋白質 5（FKBP5）[33] の mRNA 発現量を定量 RT-PCR により解析した。これら mRNA は、偽手術群では絶食による発現上昇を認める一方で、副腎摘除群では絶食で発現上昇を示さなかった（図 1 B）。前

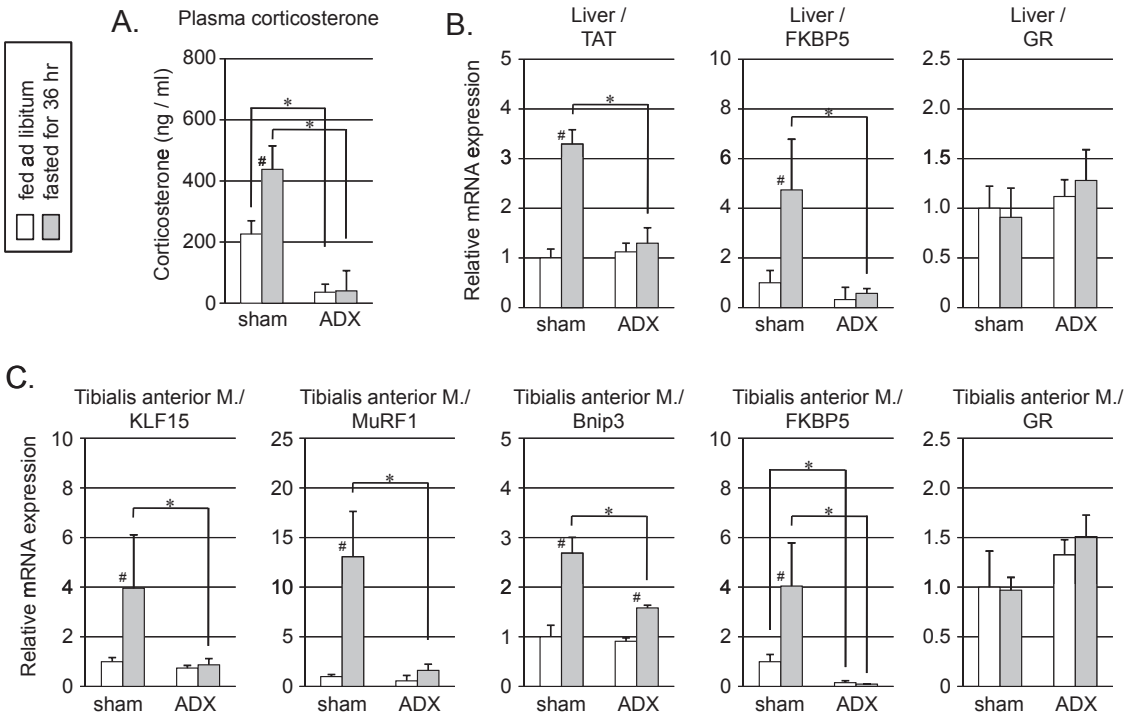

図 1．マウス内在性コルチコステロンの副腎摘除による抑制

Fig.1. Depletion of murine endogenous corticosterone by adrenalectomy.

Either adrenalectomized（ADX）or sham-operated（sham）mice were subjected to fasting for 36 hours（gray boxes）or fed ad libitum（open boxes）.（A）Plasma concentration of endogenous corticosterone（n = 7）. Error bars show standard deviations. **P* < 0.001, #*P* < 0.001 vs. fed mice.（B and C）qRT-PCR analyses of the liver（B）and the tibialis anterior muscle（C）from the mice（n = 5）. Results are shown as fold induction to sham-operated and fed mice. Error bars show standard deviations. **P* < 0.01, #*P* < 0.01 vs. fed mice.

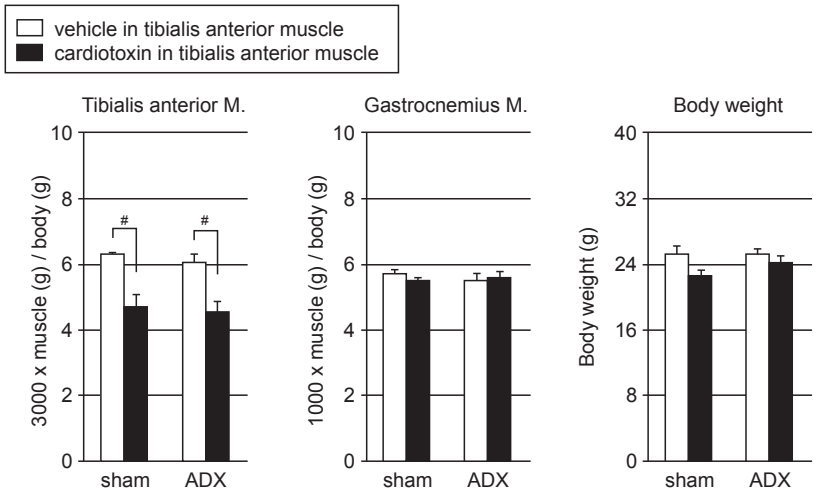

図 2．カルディオトキシンによるマウス前脛骨筋重量の減少

Fig.2. Weight loss of the tibialis anterior muscle by cardiotoxin.

Cardiotoxin（closed boxes）or vehicle（open boxes）were intramuscularly injected into the tibialis anterior muscle of either adrenalectomized（ADX）or sham-operated（sham）mice. The mice were fed ad libitum for 7 days. Weight of the isolated tibialis anterior muscle and the gastrocnemius muscle（uninjected control）were normalized by body weight（n = 14）. Error bars show standard deviations. #*P* < 0.01.

脛骨筋における GR 標的遺伝子である KLF15、MuRF1、Bnip3および FKBP5[25] の mRNA 発現量を定量 RT-PCR により解析した。これら mRNA の絶食による発現上昇は、肝臓における GR 標的遺伝子と同様に副腎摘除群よりも偽手術群において高かった。（図 1 C）。また、肝臓、前脛骨筋における GR の mRNA 発現量は、副腎摘除、絶食、いずれの処置においても有意な変化を示さなかった（図 1 B, C）。

B．人工的筋損傷による筋湿重量の変化

副腎摘除または偽手術 14 日後、前脛骨筋に体重 20 g のマウス片脚当たり 1 nmol のコブラ由来毒素 CTX または溶媒（生理食塩水）を筋肉注射した。注射 7 日後に前脛骨筋湿重量を測定し、体格補正のため体重で除した。偽手術群、副腎摘除群ともに、CTX によって 25% 程度の前脛骨筋湿重量/体重比の低下（偽手術群 $P = 0.004$，副腎摘除群 $P < 0.001$）が認められた（図 2 ）。このとき腓腹筋湿重量/体重比（偽手術群 $P = 0.03$，副腎摘除群 $P = 0.42$）および体重（偽手術群 $P = 0.29$，副腎摘除群 $P = 0.09$）については、有意な変化を認めなかった（図 2 ）。

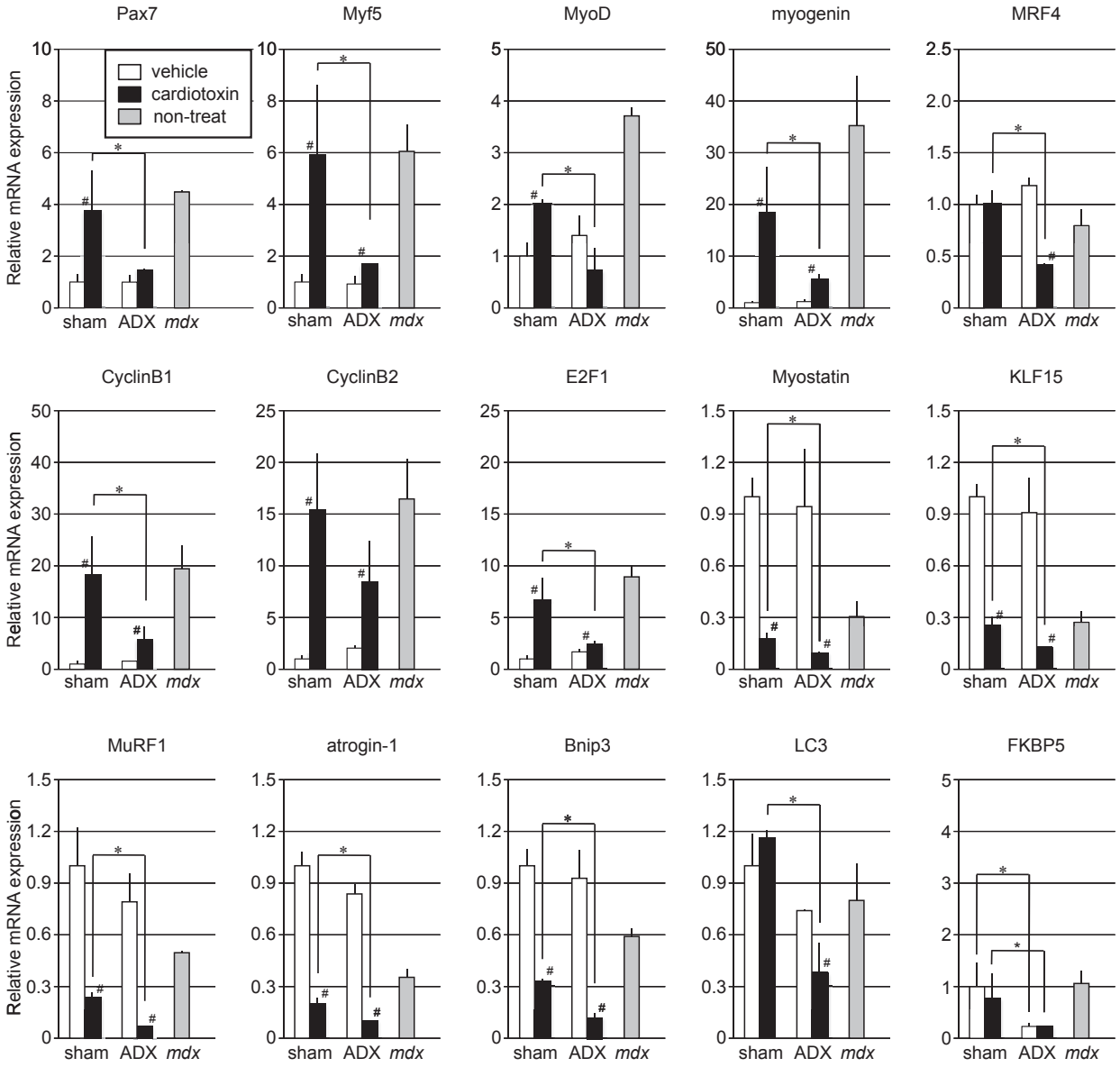

図 3．カルディオトキシン筋肉注射によるマウス前脛骨筋 mRNA 発現の変化

Fig.3. Alteration of mRNA expression pattern in the tibialis anterior muscle by cardiotoxin.

qRT-PCR analysis of the tibialis anterior muscle from the mice described in the legend for Fig.2（n = 7）. Muscle from X-linked muscle dystrophy mice, which shows aggravated degenerative process and accelerated regenerative process simultaneously in the skeletal muscle, was served as a control（mdx）. Results are shown as fold induction to sham-operated and vehicle-treated mice. Error bars show standard deviations. *$P < 0.01$, #$P < 0.01$ vs. vehicle-treated mice.

C．人工的筋損傷による骨格筋 mRNA 発現変化

B で得たマウス前脛骨筋より RNA を抽出し、筋分化の過程で発現が上昇することが知られている遺伝子群（Pax7, Myf 5 , MyoD, myogenin, MRF4）[5]、細胞増殖の活発な状態で発現が上昇することが知られている遺伝子群（CyclinB1, CyclinB2, E2F1）[17,27]、および骨格筋における GR 標的遺伝子群（Myostatin, KLF15, MuRF1, atrogin-1, Bnip3, LC3, FKBP5）[25] の mRNA 発現量を定量 RT-PCR により解析した。筋分化の過程で発現が上昇することが知られている遺伝子群および、細胞増殖の活発な状態で発現が上昇することが知られている遺伝子群のうち、MRF4 を除いた 7 つの遺伝子の mRNA は、偽手術下 CTX 処理によって発現が上昇した（図 3 ）。このときの、これら遺伝子の mRNA 発現量は、筋変性と筋再生の両方が亢進していることが知られている、筋ジストロフィーモデルマウスの一系統、X-linked muscle dystrophy（C57BL/10-mdx）マウス[3] の前脛骨筋における発現量と同等であった（図 3 ）。一方、副腎摘除下では、これら mRNA の CTX 処理による発現上昇は、各遺伝子によって程度の差はあるもののいずれも著明に抑制され、Pax7、MyoD のように、CTX による mRNA 発現上昇が消失する遺伝子もあった（図 3 ）。また、骨格筋における GR 標的遺伝子群のうち、LC3、FKBP5を除いた 5 つの遺伝子 mRNA は、偽手術下 CTX 処理によって発現が低下した（図 3 ）。副腎摘除下の CTX 処理で、これら mRNA 発現が低下するのは同様であったが、LC3、FKBP5を含めたいずれの遺伝子も、偽手術下 CTX 処理群よりも低い発現量に留まった（図 3 ）。

考　　察

最近我々は、GR をカギ因子とした遺伝子転写ネットワークが多様な遺伝子の発現調節を介して、筋線維内蛋白質の異化亢進と同化抑制を誘導し、筋線維の太さを負に制御する分子メカニズムを明らかにした[25]。薬理量のグルココルチコイド投与が、骨格筋を減少させる副作用、すなわちステロイド筋症[19,23] は、このシステムの異常な活性化によって引き起こされると考えられる。しかし一方で、進行性筋ジストロフィーにおける筋量維持に、グルココルチコイド療法は有効であることが知られており[1]、グルココルチコイドが筋量を維持するか減らすかに関して見かけ上相反した知見が得られているといえる。本研究の結果から、活発な筋再生の指標となる、筋衛星細胞の増殖と分化過程において重要な転写因子群（Pax7, Myf 5 , MyoD, myogenin, MRF4）[5] の人工的筋損傷による発現誘導は、副腎摘除による内在性グルココルチコイドの分泌不能によって著しく阻害されることが明らかとなった（図 3 ）。更に、細胞周期における G 2 期から M 期への移行に必要な CyclinB1・B2[17]、また G 1 期から S 期への移行に必要な E2F1 転写因子[27] の人工的筋損傷による発現誘導も、内在性グルココルチコイド分泌に高度に依存していた（図 3 ）。したがって、グルココルチコイドは、筋衛星細胞の増殖と分化の促進を介して筋量を正に制御している可能性が考えられる。実際、ステロイド療法後のデュシェンヌ型筋ジストロフィー患者には、筋衛星細胞が増加していることが明らかとなっている[13]。

ステロイド療法の副作用は、グルココルチコイドの組織特異的作用を介していると考えられている[31]。例えば、肝糖新生の亢進による耐糖能異常[28]、骨芽細胞増殖抑制などによる骨粗鬆症[30]、腎におけるナトリウム排出抑制による高血圧などである[10]。本研究では、骨格筋組織のなかでも筋衛星細胞と筋線維でグルココルチコイドの作用が異なることが示唆された。サルコペニアをはじめとする複雑な要因から発症する「二次的な」筋萎縮のメカニズムを解明し、治療法を構築するためには、骨格筋組織中の細胞種に特異的なグルココルチコイド作用の分子メカニズムの究明が必要であると考えられる。

現在、著者らが中心となって進行させているステロイド筋症患者を対象とした GR 抑制療法の臨床試験と、動物モデルなどを利用した本研究をはじめとする基礎研究から得られた知見とを相互に反映させ発展させることは、多様な要因をもつ「二次的な」筋萎縮に対する有効な治療法を開発する基盤の構築に資すると考えられる。例えば、

筋異化を促進するグルココルチコイドの作用を制限して筋量維持を図る際には、筋衛星細胞を介した筋再生を抑制しない工夫が必要であるという示唆が本研究により得られた。この知見を生かした臨床プロトコールを早急に作成し、その効果を検証することは、筋萎縮によって低下した高齢者のQOL 改善と維持に向けた合理的な挑戦になると考えられる。

謝　　辞

本研究の遂行に協力された、丸山崇子研究員（東京大学）、栗原明子技師（東京大学）に深謝する。本研究は文部科学省科研費 24116510（新学術領域研究：清水宣明）、日本学術振興会科研費 23791050（若手研究(B)：清水宣明）、24390236（基盤研究(B)：田中廣壽）、公益財団法人明治安田厚生事業団（第 28 回(平成 23 年度)健康医科学研究助成：清水宣明）の助成を受けて行われたものである。

参 考 文 献

1）Angelini C, Peterle E（2012）: Old and new therapeutic developments in steroid treatment in Duchenne muscular dystrophy. Acta Myol, **31**（1）, 9-15.

2）Braun T, Gautel M（2011）: Transcriptional mechanisms regulating skeletal muscle differentiation, growth and homeostasis. Nat Rev Mol Cell Biol, **12**（6）, 349-361.

3）Bulfield G, Siller WG, Wight PA, Moore KJ（1984）: X chromosome-linked muscular dystrophy（mdx）in the mouse. Proc Natl Acad Sci USA, **81**（4）, 1189-1192.

4）Calnan DR, Brunet A（2008）: The FoxO code. Oncogene, **27**（16）, 2276-2288.

5）Chargé SB, Rudnicki MA（2004）: Cellular and molecular regulation of muscle regeneration. Physiol Rev, **84**（1）, 209-238.

6）Evans RM（2005）: The nuclear receptor superfamily: a rosetta stone for physiology. Mol Endocrinol, **19**, 1429-1438.

7）Glass DJ（2003）: Signalling pathways that mediate skeletal muscle hypertrophy and atrophy. Nat Cell Biol, **5**, 87-90.

8）Glass DJ（2010）: Signaling pathways perturbing muscle mass. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, **13**（3）, 225-229.

9）Goldberg AL, Tischler M, DeMartino G, Griffin G（1980）: Hormonal regulation of protein degradation and synthesis in skeletal muscle. Fed Proc, **39**（1）, 31-36.

10）Goodwin JE, Geller DS（2012）: Glucocorticoid-induced hypertension. Pediatr Nephrol, **27**（7）, 1059-1066.

11）Hoffman EP, Nader GA（2004）: Balancing muscle hypertrophy and atrophy. Nat Med, **10**, 584-585.

12）Hu Z, Wang H, Lee IH, Du J, Mitch WE（2009）: Endogenous glucocorticoids and impaired insulin signaling are both required to stimulate muscle wasting under pathophysiological conditions in mice. J Clin Invest, **119**, 3059-3069.

13）Hussein MR, Abu-Dief EE, Kamel NF, Mostafa MG（2010）: Steroid therapy is associated with decreased numbers of dendritic cells and fibroblasts, and increased numbers of satellite cells, in the dystrophic skeletal muscle. J Clin Pathol, **63**（9）, 805-813.

14）Jitrapakdee S（2011）: Transcription factors and coactivators controlling nutrient and hormonal regulation of hepatic gluconeogenesis. Int J Biochem Cell Biol, **44**（1）, 33-45.

15）Lecker SH, Solomon V, Mitch WE, Goldberg AL（1999）: Muscle protein breakdown and the critical role of the ubiquitin-proteasome pathway in normal and disease states. J Nutr, **129**（1S Suppl）, 227S-237S.

16）Mammucari C, Milan G, Romanello V, Masiero E, Rudolf R, Del Piccolo P, Burden SJ, Di Lisi R, Sandri C, Zhao J, Goldberg AL, Schiaffino S, Sandri M（2007）: FoxO3 controls autophagy in skeletal muscle in vivo. Cell Metab, **6**, 458-471.

17）Matsumura I, Tanaka H, Kanakura Y（2003）: E2F1 and c-Myc in cell growth and death. Cell Cycle, **2**（4）, 333-338.

18）Meijsing SH, Pufall MA, So AY, Bates DL, Chen L, Yamamoto KR（2009）: DNA binding site sequence directs glucocorticoid receptor structure and activity. Science, **324**, 407-410.

19）Menconi M, Fareed M, O'Neal P, Poylin V, Wei W, Hasselgren PO（2007）: Role of glucocorticoids in the molecular regulation of muscle wasting. Crit Care Med, **35**（9 Suppl）, S602-S608.

20）Narici MV, Maffulli N（2010）: Sarcopenia: characteristics, mechanisms and functional significance. Br Med Bull, **95**, 139-159.

21）Sandri M（2008）: Signaling in muscle atrophy and hypertrophy. Physiology, **23**, 160-170.

22）Sandri M, Sandri C, Gilbert A, Skurk C, Calabria E, Picard A, Walsh K, Schiaffino S, Lecker SH, Goldberg AL（2004）: Foxo transcription factors induce the atrophy-related ubiquitin ligase atrogin-1 and cause skeletal muscle atrophy. Cell, **117**, 399-412.

23）Schakman O, Gilson H, Kalista S, Thissen JP（2009）: Mechanisms of muscle atrophy induced by glucocorticoids. Horm Res, **72**（Suppl 1）, 36-41.

24）Schakman O, Gilson H, Thissen JP（2008）: Mechanisms of glucocorticoid-induced myopathy. J Endocrinol, **197**（1）, 1-10.

25）Shimizu N, Yoshikawa N, Ito N, Maruyama T, Suzuki Y, Takeda S, Nakae J, Tagata Y, Nishitani S, Takehana K,

Sano M, Fukuda K, Suematsu M, Morimoto C, Tanaka H（2011）: Crosstalk between glucocorticoid receptor and nutritional sensor mTOR in skeletal muscle. Cell Metab, **13**（2）, 170-182.

26）Stitt TN, Drujan D, Clarke BA, Panaro F, Timofeyva Y, Kline WO, Gonzalez M, Yancopoulos GD, Glass DJ（2004）: The IGF-1/PI3K/ Akt pathway prevents expression of muscle atrophy-induced ubiquitin ligases by inhibiting FOXO transcription factors. Mol Cell, **14**, 395-403.

27）Vagnarelli P（2012）: Mitotic chromosome condensation in vertebrates. Exp Cell Res, **318**（12）, 1435-1441.

28）van Raalte DH, Ouwens DM, Diamant M（2009）: Novel insights into glucocorticoid-mediated diabetogenic effects: towards expansion of therapeutic options? Eur J Clin Invest, **39**（2）, 81-93.

29）Wang H, Kubica N, Ellisen LW, Jefferson LS, Kimball SR（2006）: Dexamethasone represses signaling through the mammalian target of rapamycin in muscle cells by enhancing expression of REDD1. J Biol Chem, **281**（51）, 39128-39134.

30）Weinstein RS（2011）: Glucocorticoid-induced bone disease. N Engl J Med, **365**（1）, 62-70.

31）Whitehouse MW（2011）: Anti-inflammatory glucocorticoid drugs: reflections after 60 years. Inflammopharmacology, **19**（1）, 1-19.

32）Wullschleger S, Loewith R, Hall MN（2006）: TOR signaling in growth and metabolism. Cell, **124**（3）, 471-484.

33）Yoshikawa N, Nagasaki M, Sano M, Tokudome S, Ueno K, Shimizu N, Imoto S, Miyano S, Suematsu M, Fukuda K, Morimoto C, Tanaka H（2009）: Ligand-based gene expression profiling reveals novel roles of glucocorticoid receptor in cardiac metabolism. Am J Physiol Endocrinol Metab, **296**, E1363-E1373.

34）Zhao J, Brault JJ, Schild A, Cao P, Sandri M, Schiaffino S, Lecker SH, Goldberg AL（2007）: FoxO3 coordinately activates protein degradation by the autophagic/lysosomal and proteasomal pathways in atrophying muscle cells. Cell Metab, **6**, 472-483.

第 28 回健康医科学研究助成論文集
平成 23 年度 *pp.*92～100（2013.3）

レジスタンストレーニングによる筋肥大反応は卵胞期と黄体期で違うのか

須　永　美歌子*　岡　本　孝　信**　中　里　浩　一**

COMPARISON OF RESISTANCE TRAINING-INDUCED MUSCULAR HYPERTROPHY IN THE FOLLICULAR PHASE AND LUTEAL PHASE

Mikako Sunaga, Takanobu Okamoto, and Koichi Nakazato

SUMMARY

Background: Levels of female sex hormones, estrogen and progesterone, fluctuate depending on the menstrual cycle（MC）. Since the mechanical characteristics of skeletal muscles are affected by serum estrogen contents, training-induced muscle adaptation in the follicular phase（low estrogen and progesterone）might also differ from that in the luteal phase（elevated estrogen and progesterone）.

Purpose: The aim of this study was to investigate whether the effect of 12 weeks resistance training on skeletal muscle was affected by MC. For this purpose, we changed training volume depending on menstrual phase.

Methods: Fourteen eumenorrheic women subjects（age 21.1 ± 1.9 years, body weight 57.1 ± 5.4 kg, BMI 21.5 ± 1.8 kg/m^2）engaged in resistance training for 12 weeks. Participants performed 3 sets of 8-15 repetitions of arm curl until failure. Rest interval between sets was 2 minutes. Frequency of the training was changed depending on the phase of MC. Arms of the each subject were randomly assigned into two following training groups, such as follicular phase-training（FP-T）and luteal phase-training（LP-T）. The arm of the FP-T was subjected into 3 days/week training during follicular phase and 1 day/week during luteal phase. In the arm of the LP-T, the frequency of exercise was changed（1 day/week during follicular phase and 3 days/week during luteal phase）. Cross-sectional area（CSA）of biceps, one-repetition maximum（1RM）and maximum voluntary contraction（MVC）were measured in elbow flexors. The training volume was calculated repetition and weight.

Results: In the FP-T, significant increases in CSA, 1RM and MVC were 6.2 ± 4.4 %, 36.4 ± 11.9 %, 16.7 ± 5.6 %, respectively（$P < 0.01$ vs. pre）. Significant changes were also observed in the LP-T（7.8 ± 4.2 % in CSA, 31.8 ± 14.1 % in 1RM, 14.9 ± 12.7 % in MVC, $P < 0.01$ vs. pre）. We also found significant positive correlation between CSA changes of the FP-T and that of the LP-T（r = 0.54, $P < 0.05$）. There was no training dependent difference between the FR-T and the LP-T. The training volumes were almost same regardless of menstrual phase（147194 ± 43409 kg in follicular phase and 148240 ± 40659 kg in luteal phase）.

Conclusion: The change in muscle CSA and strength were similar between the FP-T and the LP-T, suggesting that the menstrual hormone variations were not a significant valuable for the muscular hypertrophy and strength gain in the 12 weeks resistance training. Significant correlation and equal training volume also suggested that sex hormone had no significant effects on training adaptation. Further studies are needed to confirm the effect of menstrual cycle on the long-term resistance training.

Key words: menstrual cycle, female hormone, strength training.

*　日本体育大学女子短期大学部　Women's Junior College of Nippon Sport Science University, Tokyo, Japan.
**　日本体育大学　Nippon Sport Science University, Tokyo, Japan.

緒　　言

レジスタンストレーニングは、筋機能の向上に有効とされており、加齢に伴う筋量の減少（サルコペニア）を予防し、更にはメタボリックシンドロームの予防および改善が期待できる[24]。したがって、レジスタンストレーニングの実施は quality of life を高めるためにも非常に重要であるといえる。一般的に実施されているレジスタンストレーニングの条件は、最大挙上重量（one-repetition maximum; 1 RM）の 70〜85％ 強度で複数セット行い、頻度は週 2 〜 3 回が有効であるとされており、男女ともに同一条件である[2]。このような条件でトレーニングを実施した場合の筋肥大率は、相対的に評価すると男女とも同等であるとされている[1,4,17,25]。しかしながら、成人では性ホルモン濃度の性差がレジスタンストレーニングに対する運動反応や骨格筋代謝に影響を与えることが多く報告されていることから[6,7,9,16]、月経周期のような性ホルモン濃度の変動に応じてトレーニング条件を変えることで、トレーニング効果にも影響するのではないかと考えられる。

女性は生殖生理機能として月経周期を有している。月経周期は、卵巣から分泌されるエストロゲンとプロゲステロンの分泌量によって調節され、約 28 日の周期で血中濃度が大きく変動する。主に卵胞期（低エストロゲン，低プロゲステロン）、排卵期（高エストロゲン，低プロゲステロン）、黄体期（高エストロゲン，高プロゲステロン）の 3 つのフェーズに分類することができる。Kahlert et al. は、ラットの筋芽細胞にエストロゲン受容体が存在し、エストラジオールを投与すると、筋芽細胞が増殖することを報告している[8]。また、Sitnick et al. は、卵巣を除去したラット（OVX）を用いて後肢懸垂によって廃用性筋委縮を生じさせ、その回復過程を観察している[23]。その結果、sham 群に比べて OVX 群では、骨格筋重量の回復が遅かったことから、卵巣ホルモンが骨格筋の回復に重要な役割を果たすことを示している。更に、McClung et al. は、廃用性筋委縮を起こした OVX 群にエストラジオールを投与することにより、Intact 群と同等の回復（筋線維横断面積の増加）がみられたことを報告しており、エストロゲンが筋原線維の成長および新生に関与することを示唆している[14]。以上のことから、エストロゲンは筋蛋白合成を促進する同化作用をもつと考えられる。一方、プロゲステロンが骨格筋へ与える影響について検討した報告は非常に少ないが、プロゲステロン濃度が高まる黄体期に安静時および運動後の異化作用が亢進するという報告がある[10-12]。

更に、月経周期が最大筋力に影響を及ぼすという報告もみられる[18,22]。Phillips et al. は、正常な月経周期を有する女性と健康な男性を対象として、1 か月間の最大筋力の変化を観察した[18]。その結果、最大筋力は、男性には大きな変化がみられなかったが、女性ではエストロゲン濃度に応じて変化し、エストロゲン濃度が最も高まる排卵期に筋力も高い値を示すことを報告している。もし、月経周期のフェーズによって最大筋力が変化するのであれば、挙上重量や回数に影響する可能性がある。

以上のことから、女性における周期的な性ホルモン濃度の変動、すなわち月経周期のフェーズの違いによってレジスタンストレーニングの筋肥大効果に影響を及ぼす可能性が考えられる。もし、卵胞期と黄体期でレジスタンストレーニングによる効果に違いがあるのであれば、月経周期のフェーズに合わせて条件を変えることで効率的に筋機能の改善ができると考えられる。そこで、本研究では、月経周期のフェーズによって、トレーニング頻度が異なるレジスタンストレーニングプログラムを 12 週間（月経周期：3 サイクル）実施し、筋機能の変化について検討することを目的とした。

方　　法

A．被験者

正常月経を有し、1 年以上レジスタンストレーニングを実施していない女性 15 名を対象とした。正常月経を有するか否かは、月経周期に関するアンケート調査およびトレーニング開始 1 か月前より基礎体温を記録することによって確認した。ただし、トレーニング期間中に月経周期に異常がみられた 1 名は分析データから除外した。また、す

べての被験者は経口避妊薬を使用した経験はなく、内科的・婦人科的疾患を有する者はなかった。被験者には、事前に研究の目的および測定内容を文書および口頭で十分に説明し、文書での研究参加の同意を得た。本研究は、日本体育大学倫理審査委員会の承認を受けて実施された（承認番号：第011-H43）。

B．実験デザイン

被験者は、卵胞期と黄体期にトレーニング頻度が異なるレジスタンストレーニングプログラムを片腕ずつ12週間実施した。トレーニング前（baseline）、トレーニング開始 4 週間後（ 4 wk）、 8 週間後（ 8 wk）、12 週間後（12wk）に形態計測（身長，体重，体脂肪率）、肘屈曲運動の 1 RM および等尺性最大筋力（maximum voluntary contraction; MVC）を測定した。上腕屈筋群の筋横断面積（cross sectional area; CSA）は、baseline、 8 wk、12wk に測定した（図 1 ）。

C．トレーニング

肘屈曲運動（アームカール）を 1 RM の 70～80 %強度（ 8 ～12 RM）で 3 セット実施した。セットごとにオールアウトまで実施し、セット間の休息は 2 分とした。トレーニング頻度は、月経周期のフェーズによって 1 人の被験者が片腕ずつ異なる条件で実施した。片腕は「卵胞期トレーニング（follicular phase-training; FP-T）条件：卵胞期 3 回/週、黄体期 1 回/週」とし、反対側の腕は「黄体期トレーニング（luteal phase-training; LP-T）条件：卵胞期 1 回/週、黄体期 3 回/週」とした。トレーニング条件は、利き腕を考慮してランダムに設定した。トレーニングを卵胞期から開始した者は 14 名中 6 名、黄体期から開始した者は 8 名であった。なお、月経周期の期分けは、月経開始から 2 週間を卵胞期、それ以降から次の月経開始までの 2 週間を黄体期と定義した。

D．測定項目

1．形態計測

身長は､伸縮式ハンドル身長計 YG-200（ヤガミ，名古屋）を用いて 0.1 cm 単位で測定した。体重および体脂肪率の測定は、体脂肪計付きヘルスメーター BC-600（タニタ，東京）を用いてバイオインピーダンス法によって実施した。

2．基礎体温

月経周期を確認するために、被験者はトレーニング開始の 1 か月前よりトレーニング終了日まで毎朝同時刻に基礎体温を測定した。基礎体温は、テルモ電子体温計 C531（テルモ，東京）を用いて舌下温を測定し、小数第 2 位まで記録した。

3． 1 RM

1 RM は、トレーニング開始日の 1 週間前およびトレーニング開始 4 週ごとに測定した。被験者は、ウォーミングアップとして低負荷（約 30～40 % 1 RM）でのアームカールを 5 回行った。ウォーミングアップ後、各被験者の予測される 1 RM の約 80% の重量のダンベルを用いて、 1 回目の試技を行った。試技が成功した場合には、負荷を漸増した。負荷の漸増は、予想される 1 RM の 5 % 以内の重量とし、各試技の休息時間は 3 分とした。

4．CSA

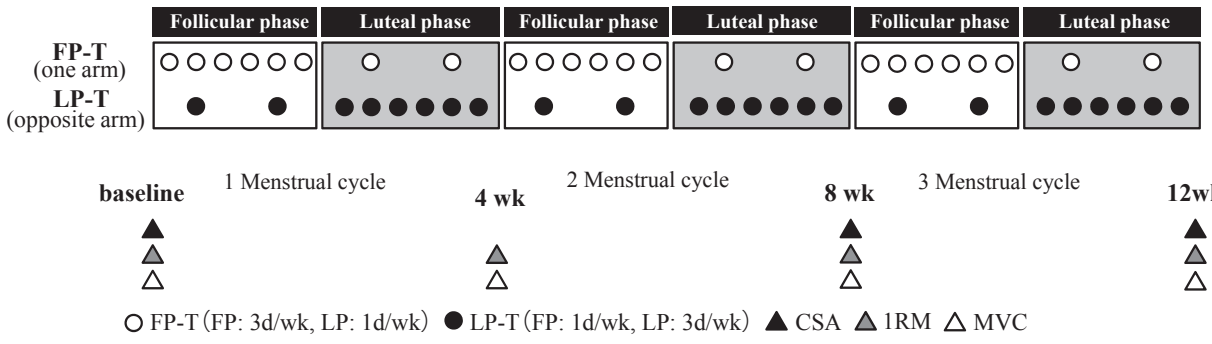

図 1．トレーニングプログラムと実験デザイン

Fig.1. Training program and experimental design.

FP-T; follicular phase-training, LP-T; luteal phase-training, FP; follicular phase, LP; luteal phase, CSA; cross sectional area, 1RM; one-repetition maximum, MVC; maximum voluntary contraction.

上腕屈筋群の CSA は、肩峰を起点（0 %）、肘頭を終点（100%）と定め、磁気共鳴撮像（magnetic resonance image; MRI）法（AIRIS，0.3T，日立メディコ，東京）を用い、T 1 強調画像（Spin echo, repetition time: 460 msec, echo time: 26 msec，スライス幅：1.0 cm，スライス間ギャップ：0 cm）にて撮像した。得られた MRI データ画像は、パーソナルコンピューター内に取り込み、専用の画像解析ソフト（Image J ver. 1.43）を用いて、肩峰点より上腕長の遠位 60% 位置とその近位および遠位の 1 枚ずつ計 3 枚の画像を用いて上腕屈筋群の CSA を算出し、その 3 枚の値の平均値を採用した。

5．MVC

Biodex system 3（酒井医療機器，大阪）を用いて、肘関節屈曲の MVC の測定を行った。肘関節角度は 90°（最大伸展位を 0 °とする）とし、座位姿勢で固定して測定を行った。測定は 2 回実施し、そのうちの高い値を MVC として採用した。

6．栄養素等摂取状況

食事調査は 3 日間の食事記録法とし、被験者に飲食物の記録およびカメラ付き携帯電話による写真の撮影を依頼した。実施期間はトレーニング開始日と終了日を含む各々 3 日間とした。また記録後に管理栄養士による聞き取り調査を行った。「日本食品標準成分表 2010」に準拠した栄養価計算ソフトヘルシーメーカープロ 501（マッシュルームソフト，岡山）を用いて摂取エネルギー量および栄養素を算出した。

7．トレーニングボリューム

トレーニングボリュームは、挙上回数と重量の積算によって算出し、各フェーズ 3 サイクルの総和をそれぞれのフェーズのトレーニングボリュームとした。

E．統計処理

各測定項目の値はすべて平均値 ± 標準偏差で示した。トレーニング条件間の差およびトレーニング効果に関しては、「トレーニング条件（FP-T, LP-T）× 時間（baseline，4 wk，8 wk, 12wk）」に関する二元配置の分散分析を行い、有意差が認められた場合には、Bonferroni 法を用いて post-hoc テストを行った。トレーニング開始時（baseline）および終了時（12wk）の栄養素等摂取状況および卵胞期と黄体期のトレーニングボリュームは、対応のある t- 検定を用いた。解析には、SPSS Ver. 19.0 for Windows を用い、危険率 5 % 未満を有意水準とした。

結　　果

A．被験者の身体的特徴および月経周期

被験者の身体的特徴を表 1 に示した。被験者は、すべて標準的な体格であり、特に肥満またはやせである者はいなかった。また、トレーニング期間中において、体重、BMI および体脂肪率に大きな変化は認められなかった。なお、トレーニング期間中の被験者の月経周期は 29.0 ± 1.0 日であり、分析対象者である 14 名は、すべて正常な月経周期であった。

B．栄養素等摂取状況

3 日間の食事記録法による栄養素等摂取状況を表 2 に示した。トレーニング開始時（baseline）とトレーニング終了時（12wk）のエネルギー摂取量および糖質、脂質、蛋白質の摂取量に有意な差は認められなかった。また、蛋白質：脂質：糖質エネルギー比（PFC 比）は、baseline は P: 13.2 ± 2.6 %、F: 31.3 ± 7.3 %、C: 52.5 ± 8.8 %、12wk は P: 12.7 ± 0.8%、F: 28.4 ± 5.6%、C: 55.7 ± 5.9%

表 1．トレーニング期間における被験者の身体的特徴
Table 1. Physical characteristics of subjects in training period.

	Baseline	4 wk	8 wk	12wk
Age, yr	21.2 ± 1.9	−	−	−
Height, cm	162.9 ± 3.4	−	−	−
Weight, kg	57.1 ± 5.4	57.0 ± 5.2	56.7 ± 4.8	55.7 ± 5.0
BMI, kg/m^2	21.5 ± 1.8	21.5 ± 1.7	21.4 ± 1.6	20.9 ± 1.7
Body fat, %	26.8 ± 3.9	26.6 ± 3.5	27.9 ± 3.2	27.4 ± 3.2

Values are means ± SD. BMI; body mass index.

であり、baseline と12wk の PFC 比に有意な差は認められなかった。

C．筋サイズおよび筋力の変化

12 週間のレジスタンストレーニングによる筋サイズおよび筋力の変化を表 3 に示した。両条件の CSA、1 RM、MVC のすべての項目で baseline に比べて 12wk に有意な増加が認められ（$P < 0.01$）、本研究で実施したトレーニングプログラムによって、筋肥大および筋力向上が引き起こされたことを示した。しかしながら、トレーニング条件間での差は認められなかった。

12 週間のトレーニングによる上腕屈筋群 CSA の変化率を図 3 に示した。baseline を基準とした 12 週間後の変化率は、FP-T 条件で 6.2 ± 4.4%、LP-T 条件で 7.8 ± 4.2%であり、両条件ともにトレーニング前に比べて 12 週間後に有意な増加（FP-T 条件 ; $P < 0.001$，LP-T 条件 ; $P < 0.001$）を示した（図 3 ）。しかし、両条件間に有意な差は認められなかった。更に、FP-T 条件と LP-T 条件の CSA 変化率の間に有意な相関関係（r = 0.54, $P < 0.05$）が認められたことから、FP-T 条件と LP-T 条件における筋肥大の発達は同等であるこ

表 2 ．3 日間の食事記録法による栄養素等摂取状況
Table 2. Nutritional data recorded in 3 days food diaries.

Nutritional measure		Baseline	12wk	t-test, *P*
Energy intake	kcal/day	1829 ± 219	1740 ± 307	0.25
Protein intake	g/day	60.6 ± 16.1	55.3 ± 11.6	0.31
	g/kg/day	1.1 ± 0.3	1.0 ± 0.2	0.44
Fat intake	g/day	63.7 ± 17.0	55.4 ± 11.1	0.13
	g/kg/day	1.1 ± 0.3	1.0 ± 0.2	0.19
CHO intake	g/day	239.4 ± 48.1	241.6 ± 57.1	0.98
	g/kg/day	4.3 ± 1.1	4.4 ± 1.1	0.75

Values are means ± SD. CHO; carbohydrate.

表 3 ．12週間のレジスタンストレーニングによる筋サイズおよび筋力の変化
Table 3. Changes in muscle size and strength following 12 weeks resistance training.

	FP-T				LP-T			
	Baseline	4 wk	8 wk	12wk	Baseline	4 wk	8 wk	12wk
CSA, cm^2	11.1 ± 1.9	−	11.6 ± 2.0**	11.8 ± 2.0**	11.0 ± 1.9	−	11.6 ± 2.0**	11.9 ± 2.1$^{**}_{\#\#}$
1RM, kg	6.8 ± 1.4	7.9 ± 1.5**	8.5 ± 1.7$^{**}_{++}$	9.2 ± 1.8$^{**}_{\#\#}$	7.1 ± 1.5	8.0 ± 1.4**	8.8 ± 1.3**	9.3 ± 1.5$^{**}_{\#\#}$
MVC, Nm	37.0 ± 6.0	39.3 ± 6.7**	41.2 ± 6.5$^{**}_{++}$	43.0 ± 6.2$^{**}_{++}$	37.4 ± 7.4	38.9 ± 7.2*	41.0 ± 6.6$^{**}_{++}$	42.5 ± 7.6**

Values are means ± SD. FP-T; follicular phase-training, LP-T; luteal phase-training, CSA; cross sectional area, 1RM; one-repetition maximum, MVC; maximum voluntary contraction. $^{*}P < 0.05$, $^{**}P < 0.01$ vs. baseline, $^{++}P < 0.01$ vs. 4wk, $^{\#\#}P < 0.01$ vs. 8wk.

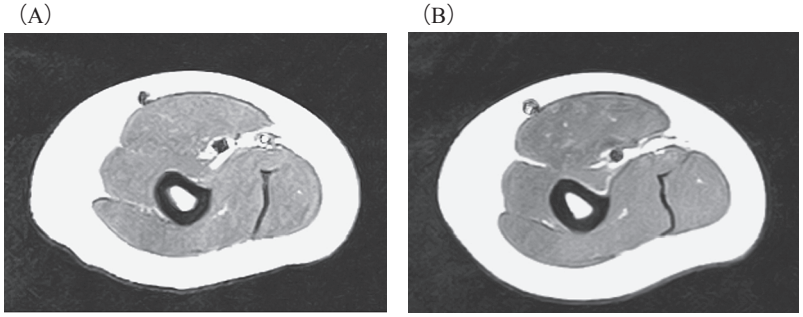

図 2 ．トレーニング前（A）およびトレーニング後（B）の上腕の MRI 画像
Fig.2. Magnetic response imaging scans of the brachium before（A）and after（B）12 weeks of resistance training.
In B, hypertrophy of the elbow flexors muscles in clearly visible.

とが示された（図 4 ）。

1 RM の変化率は、FP-T 条件で 36.4 ± 11.9%、LP-T 条件で 31.8 ± 14.1 % であった（図 5 A)。MVC の変化率は、FP-T 条件で 16.7 ± 5.6 %、LP-T 条件で 14.9 ± 12.7%であった（図 5 B)。筋力向上の指標である 1 RM および MVC の変化率においても、両条件ともにトレーニング前に比べて 12 週間後に有意な増加（FP-T 条件 ; $P < 0.001$, LP-T 条件 ; $P < 0.001$）を示した。しかし、両条件間に有意な差は認められなかった。

D．トレーニングボリューム

月経周期における各フェーズのトレーニングボリュームは、卵胞期 147194 ± 43409 kg、黄体期 148240 ± 40659 kg であった。両フェーズに有意な差は認められなかった。

考　　察

本研究では、卵胞期と黄体期で頻度の異なるトレーニングプログラムを片腕ずつ 12 週間実施し、月経周期のフェーズによって頻度を変化させた場合の筋肥大および筋力向上について検討した。その結果、卵胞期に頻度を高めた FP-T 条件および黄体期に頻度を高めた LP-T 条件の筋肥大および筋力増加は、両条件間で有意な差は認められな

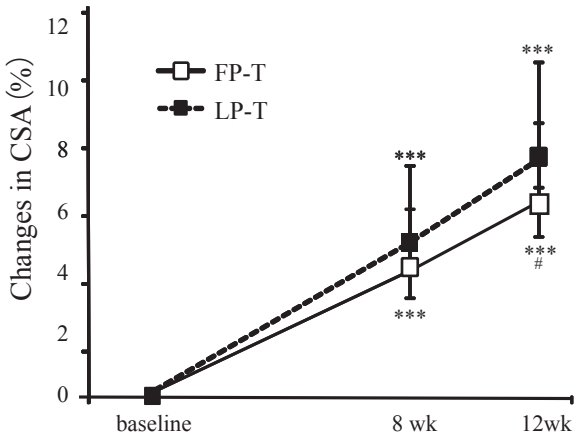

図 3 ．上腕屈筋群横断面積の変化率の経時的変化
Fig.3.　Time course of changes in elbow flexor muscles CSA.
Values are means ± SD. CSA; cross sectional area. *** $P < 0.001$ vs. baseline, #$P < 0.05$ vs. 8 wk.

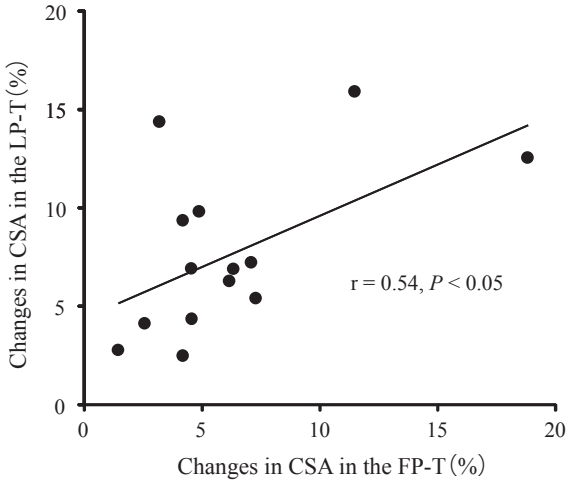

図 4 ．FP-T 条件と LP-T 条件の筋横断面積変化率の相関
Fig.4.　Correlations between changes in CSA in the FP-T and LP-T（n=14）.
Changes in CSA in the FP-T was correlated with changes in CSA in the LP-T（r = 0.54, $P < 0.05$）.
CSA; cross sectional area.

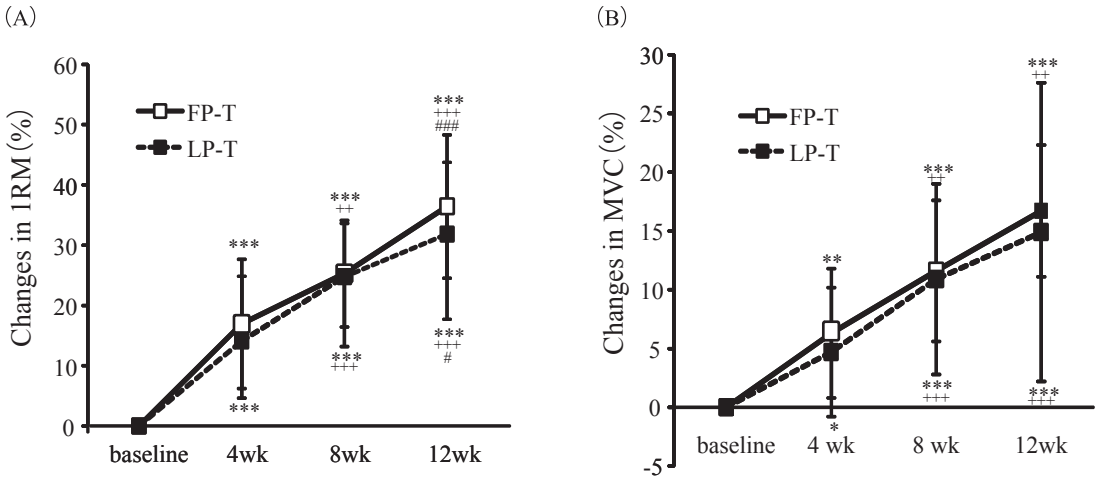

図 5 ．1RM および MVC の変化率の経時的変化
Fig.5. Time course of changes in 1RM（A）and MVC（B）.
Values are means ± SD. 1RM; one-repetiton maximum, MVC; maximum voluntary contraction. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ vs. baseline, ++ $P < 0.01$, +++ $P < 0.001$ vs. 4 wk, # $P < 0.05$, ### $P < 0.001$ vs. 8 wk.

かった。同一被験者の場合には両方の腕に同等にホルモンが働くことによる効果転移の影響が考えられるが、片腕で 12 週間のトレーニング（アームカール）を実施すると、トレーニングを行っていない腕の上腕二頭筋の筋肥大率は 1.4% とごくわずかであることが報告されている[5]。このことから、効果転移の影響があったとしても、本研究における両トレーニング条件の筋肥大効果は同等であると考えられた。

A．月経周期が筋肥大効果に与える影響

筋肥大を引き起こすには、筋蛋白の合成が分解を上回り、出納バランスがプラスに推移する必要がある。このような筋蛋白の出納バランスは、栄養摂取や運動刺激の影響を大きく受けることが知られている[3,19,21]。本研究では、トレーニング開始時とトレーニング終了時の栄養素等摂取状況に有意な差は認められなかったことから、トレーニング期間中の食事内容に大きな変化はなく、トレーニング結果に食事による影響はなかったと考えられる。

Lamont et al.[10] は、卵胞期と黄体期で運動前後の尿中窒素排泄量を比較した結果、運動後の尿中窒素排泄量が卵胞期に比べて黄体期に有意に増加したことを報告している。尿中窒素排泄量の増加は、異化作用が亢進したことを意味することから、黄体期は卵胞期に比べて運動後の筋蛋白分解が亢進する可能性を示している。更に、Lariviere et al.[12] は、ロイシンの酸化を指標として、月経周期が蛋白代謝に与える影響について検討した結果、卵胞期に比べて黄体期にロイシンの酸化が亢進することを観察している。ロイシン酸化は、異化作用の亢進を示すことから、黄体期には蛋白分解が亢進する可能性が考えられる。一方、Miller et al.[15] は、卵胞期と黄体期に持久性運動を行い、運動前と運動後 24 時間での筋蛋白合成率を比較している。その結果、筋蛋白合成率は卵胞期、黄体期ともに運動前に対して運動後 24 時間で有意に増加したが、筋蛋白合成率には月経周期のフェーズの違いによる影響は認められなかったことを報告している。本研究では、12 週間（月経周期：3 サイクル）のトレーニング頻度を卵胞期に高めた FP-T 条件、黄体期に高めた LP-T 条件で両条件ともに baseline に比べて 12wk に上腕屈筋群 CSA の有意な増加が観察された。しかし、両条件間に有意な差は認められなかった。また、FP-T 条件の筋肥大率と LP-T 条件の筋肥大率は、有意な相関関係が認められた（$r = 0.54$）。これらの結果は、卵胞期および黄体期でレジスタンストレーニングの頻度を変えたとしても同等の筋肥大が生じることを示すものである。以上のことから、黄体期に異化作用が亢進されても、筋蛋白合成率はフェーズによる影響はなく、レジスタンストレーニングによる筋肥大効果は卵胞期と黄体期で同等である可能性が示された。

また、Reis et al. は、卵胞期中期と黄体期中期のエストラジオール濃度と大腿部筋横断面積の増加率の間に有意な正の相関関係（$r = 0.85$, $P < 0.05$）を示すことを報告している[20]。一方、我々の先行研究では、エストラジオール濃度と上腕屈筋群体積の増加率の間に有意な相関関係は認められなかった（$r = 0.16$）[21]。本研究では、性ホルモン濃度を測定していないため、月経周期に伴うエストロゲンやプロゲステロン濃度の変動が筋肥大効果に及ぼす影響について直接的に検討することができなかった。しかしながら、月経周期や基礎体温の記録を併せて考慮すると、すべての被験者が正常なホルモン動態であったと考えられる。FP-T 条件と LP-T 条件での筋肥大率が同等であったことから、エストロゲンおよびプロゲステロン濃度の変化がレジスタンストレーニングによる筋肥大効果に大きな影響を及ぼす可能性は低いことが推察された。

B．月経周期が最大筋力に与える影響

レジスタンストレーニングにおける負荷強度の設定は、効率的にトレーニング効果を得るために大変重要である。女性の最大筋力が月経周期の影響を受けるのであれば、トレーニング時の相対負荷が月経周期のフェーズによって変化することになる。月経周期と筋力に関するこれまでの研究には、排卵期に最も高まるという報告[18,22] がある一方で、筋力は月経周期の影響を受けないとする報告[7,13] もみられ、結果は一致していない。

本研究のトレーニングプログラムでは、セットごとにオールアウトまで挙上を繰り返し、更に

15 回以上挙上した場合には、次のセットから重量を増加させた。月経周期の影響を受けて最大筋力が変化するのであれば、挙上回数と重量の積算によって算出したトレーニングボリュームに差が生じる。しかしながら、本研究において卵胞期と黄体期のトレーニングボリュームに有意な差は認められなかった。このことから、フェーズの違いが挙上回数や挙上重量に影響を与えることはなく、本研究は、最大筋力は月経周期の影響を受けないとする結果を支持するものとなった。しかしながら、先行研究において最も筋力が高まるとされる排卵期は、本研究では卵胞期に含めて検討している。更に 3 つのフェーズに分けて検討することで、トレーニングボリュームに違いが生じる可能性も考えられる。

C．月経周期を考慮したレジスタンストレーニングプログラムの検討

Reis et al. は、正常月経の女性を対象として月経周期を考慮したトレーニング（MCTT）と通常のトレーニング（RT）を 8 週間（月経周期 2 サイクル）実施し、筋機能の変化を比較している[20]。MCTT は、卵胞期は 2 日に 1 回、黄体期は 1 週間に 1 回、RT は、 3 日に 1 回の頻度でレジスタンストレーニングを行った。その結果、MVC は、MCTT 条件において、RT に比べて有意に増加したことから、卵胞期にレジスタンストレーニングの頻度を高めることが有効であると示唆している。しかしながら、Reis et al. の研究では大腿四頭筋の CSA にはトレーニング条件間で差はみられていない。更に、両脚の左右差を考慮し、 4 週間目から MCTT と RT の脚を入れ替えている。そのため、月経周期 1 サイクル目のトレーニング量が筋機能の結果に影響している可能性が考えられる。また、我々は先行研究として血流制限下の低強度レジスタンストレーニングを卵胞期と黄体期にそれぞれ 6 日間行い、筋機能の変化を観察した[21]。筋体積の増加率は卵胞期に比べて黄体期に高い値を示し、Reis et al. の報告とは異なる結果を示した。本研究のトレーニングプログラムでは、筋サイズおよび筋力の増加率に両トレーニング条件間で有意な差は認められず、これまでの先行研究の結果とは一致しなかった。この要因として、トレーニング強度や部位が異なるなどトレーニング方法の違いが影響していると考えられる。今後は、月経周期に応じて強度やトレーニング種目などを変化させたプログラムを実施し、更なる検討が必要であると考えられた。また、本研究におけるトレーニング期間は 12 週間であり、トレーニングの初期段階の観察にとどまった。更に月経周期も 3 サイクルと短期間であったため、今後は長期間にわたる月経周期を考慮したトレーニングプログラムの検討が必要であると考えられた。

総　　括

本研究では、正常な月経周期を有する女性を対象とし、トレーニング頻度が卵胞期に高い FP-T 条件と黄体期に高い LP-T 条件のレジスタンストレーニングを片腕ずつ 12 週間実施した。その結果、両条件ともにトレーニング前に比べてトレーニング後に筋サイズおよび筋力の有意な増加を示したが、それらにトレーニング条件間での差は認められなかった。本研究の結果から、月経周期のフェーズによって、トレーニング頻度が異なるレジスタンストレーニングプログラムを 12 週間実施した場合の筋肥大効果および筋力増加は同等である可能性が示された。今後は、さまざまなトレーニング条件のもとで月経周期が筋肥大効果に及ぼす影響ついて検討していくことが必要である。

謝　　辞

本研究に助成いただいた公益財団法人明治安田厚生事業団に深く感謝申し上げます。また、本研究を遂行するにあたり、ご協力いただきました日本体育大学運動生理学研究室の関石基助教、亀本佳世子研究員ならびに被験者の皆様に厚くお礼申し上げます。

参 考 文 献

1）Abe T, DeHoyos DV, Pollock ML, Garzarella L（2000）: Time course for strength and muscle thickness changes following upper and lower body resistance training in men and women. Eur J Appl Physiol, **81**, 174-180.

2）American College of Sports Medicine position stand（2009）: Progression models in resistance training for healthy adults. Med Sci Sports Exerc, **41**, 687-708.

3）Atherton PJ, Smith K（2012）: Muscle protein synthesis in response to nutrition and exercise. J Physiol, **590**, 1049-1057.

4）Cureton KJ, Collins MA, Hill DW, McElhannon FM Jr（1988）: Muscle hypertrophy in men and women. Med Sci Sports Exerc, **20**, 338-344.
5）Hubal MJ, Gordish-Dressman H, Thompson PD, Price TB, Hoffman EP, Angelopoulos TJ, Gordon PM, Moyna NM, Pescatello LS, Visich PS, Zoeller RF, Seip RL, Clarkson PM（2005）: Variability in muscle size and strength gain after unilateral resistance training. Med Sci Sports Exerc, **37**（6）, 964-972.
6）Isacco L, Duche P, Boisseau N（2012）: Influence of hormonal status on substrate utilization at rest and during exercise in the female population. Sports Med, **42**, 327-342.
7）Janse de Jonge XA, Boot CR, Thom JM, Ruell PA, Thompson MW（2001）: The influence of menstrual cycle phase on skeletal muscle contractile characteristics in humans. J Physiol, **530**, 161-166.
8）Kahlert S, Grohe C, Karas RH, Lobbert K, Neyses L, Vetter H（1997）: Effects of estrogen on skeletal myoblast growth. Biochem Biophys Res Commun, **232**, 373-378.
9）Kerksick C, Taylor Lt, Harvey A, Willoughby D（2008）: Gender-related differences in muscle injury, oxidative stress, and apoptosis. Med Sci Sports Exerc, **40**, 1772-1780.
10）Lamont LS, Lemon PW, Bruot BC（1987）: Menstrual cycle and exercise effects on protein catabolism. Med Sci Sports Exerc, **19**, 106-110.
11）Landau RL, Lugibihl K（1961）: The catabolic and natriuretic effects of progesterone in man. Recent Prog Horm Res, **17**, 249-292.
12）Lariviere F, Moussalli R, Garrel DR（1994）: Increased leucine flux and leucine oxidation during the luteal phase of the menstrual cycle in women. Am J Physiol, **267**, E422-E428.
13）Lebrun CM, McKenzie DC, Prior JC, Taunton JE（1995）: Effects of menstrual cycle phase on athletic performance. Med Sci Sports Exerc, **27**, 437-444.
14）McClung JM, Davis JM, Wilson MA, Goldsmith EC, Carson JA（2006）: Estrogen status and skeletal muscle recovery from disuse atrophy. J Appl Physiol, **100**, 2012-2023.
15）Miller BF, Hansen M, Olesen JL, Flyvbjerg A, Schwarz P, Babraj JA, Smith K, Rennie MJ, Kjaer M（2006）: No effect of menstrual cycle on myofibrillar and connective tissue protein synthesis in contracting skeletal muscle. Am J Physiol Endocrinol Metab, **290**, E163-E168.
16）Morton JP, Kayani AC, McArdle A, Drust B（2009）: The exercise-induced stress response of skeletal muscle, with specific emphasis on humans. Sports Med, **39**, 643-662.
17）O'Hagan FT, Sale DG, MacDougall JD, Garner SH（1995）: Response to resistance training in young women and men. Int J Sports Med, **16**, 314-321.
18）Phillips SK, Sanderson AG, Birch K, Bruce SA, Woledge RC（1996）: Changes in maximal voluntary force of human adductor pollicis muscle during the menstrual cycle. J Physiol, **496**（Pt 2）, 551-557.
19）Phillips SM, Tipton KD, Aarsland A, Wolf SE, Wolfe RR（1997）: Mixed muscle protein synthesis and breakdown after resistance exercise in humans. Am J Physiol, **273**, E99-E107.
20）Reis E, Frick U, Schmidtbleicher D（1995）: Frequency variations of strength training sessions triggered by the phases of the menstrual cycle. Int J Sports Med, **16**, 545-550.
21）Sakamaki M, Yasuda T, Abe T（2012）: Comparison of low-intensity blood flow-restricted training-induced muscular hypertrophy in eumenorrheic women in the follicular phase and luteal phase and age-matched men. Clin Physiol Funct Imaging, **32**, 185-191.
22）Sarwar R, Niclos BB, Rutherford OM（1996）: Changes in muscle strength, relaxation rate and fatiguability during the human menstrual cycle. J Physiol, **493**（Pt 1）, 267-272.
23）Sitnick M, Foley AM, Brown M, Spangenburg EE（2006）: Ovariectomy prevents the recovery of atrophied gastrocnemius skeletal muscle mass. J Appl Physiol, **100**, 286-293.
24）Sundell J（2011）: Resistance training is an effective tool against metabolic and frailty syndromes. Adv Prev Med, **2011**, 984683.
25）Tracy BL, Ivey FM, Hurlbut D, Martel GF, Lemmer JT, Siegel EL, Metter EJ, Fozard JL, Fleg JL, Hurley BF（1999）: Muscle quality. II. Effects of strength training in 65- to 75-yr-old men and women. J Appl Physiol, **86**, 195-201.

第 28 回健康医科学研究助成論文集
平成 23 年度 *pp*.101～110（2013.3）

IT 端末を用いた身体活動量測定システムによる交通行動と身体活動分析

難　波　秀　行*

TRAFFIC BEHAVIOR AND PHYSICAL ACTIVITY ANALYSIS BY IT DEVICE FOR PHYSICAL ACTIVITY ANALYSIS SYSTEMS

Hideyuki Namba

SUMMARY

Background: It is reported the influence that a traffic behavior gives to physical activity, but the details was not clear. The web-based physical activity measurement system（www.lifestyle24.jp）will be useful for accurately assessing physical activity at low cost. The system can measure daily physical activity in many people simultaneously because they are compatible with many terminal devices, such as cell phones, smartphones, and personal computers, allowing complete assessments to be made via the Internet.

Purpose: To examine the relationship of a traffic behavior and physical activity, by collecting the data of the national-scale via the Internet.

Methods: ① Tokyo outskirts city, ② the central city of a district（the city where is higher than a population of 300000 people）, ③ small and medium size city（less than a population of 50000 people cities, towns and villages）, gave an investigation request to registration members（n = 10270）of the 30-69 years old. People（n = 2298）made a reply of one day of weekdays.

Results: In the energy expenditure（EE）of the weekday traffic behavior, the mean EE of Tokyo outskirts city 298 ± 268 kcal was meaningful（$P < 0.05$）highest than the central city of a district 214 ± 258 kcal and small and medium size city 211 ± 256 kcal. In the energy expenditure by work related activities, the mean EE of small and medium size city 920 ± 956 kcal was meaningful（$P < 0.05$）higher than Tokyo outskirts city 700 ± 709 kcal. In the total energy expenditure of the weekday, the mean EE of Tokyo outskirts city 2541 ± 611 kcal was meaningful（$P < 0.05$）lowest than the central city of a district 2652 ± 710 kcal and small and medium size city 2678 ± 758 kcal.

Conclusion: There was a difference in the energy expenditure by the traffic behavior by the size of the city. It is important that the switch to public transport, a walk and a bicycle from a car to increase the physical activity of a many people strategically. Furthermore, it was suggested that it was more important that increased energy expenditure of work related activities in every day.

Key words: physical activity, traffic behavior, size of the city, Internet, ICT.

緒　　言

身体活動量を保つことは、健康を維持し生活習慣病を予防するための重要な要素である[14,20,24]。「運動指針 2006」によると身体活動は、意図的に行う運動・スポーツと日常生活活動の合計とされており、1 日の行動内容は仕事（work related activities）、通勤（way to work）、余暇時間（leisure time

* 福岡大学スポーツ科学部　Faculty of Sports and Health Science, Fukuoka University, Fukuoka, Japan.

activities)、運動（sports activities）に分類できる[12]。我が国において 1950 年以降、車の保有台数増加に伴い、糖尿病有病率が増加していることが報告されており[34]、都道府県単位の車通勤者割合は、BMI（body mass index）と正の相関関係があり 1 日当たりの歩数と負の相関関係があることが示されている[17]。これらのことから、日常生活における通勤、通学、買い物などの交通行動と身体活動量には密接に関連があると考えられ、自家用車輸送割合と糖尿病患者数にも関係があることが報告されている[31]。しかしながら、交通行動による身体活動量が、1 日の身体活動量にどの程度影響しているかは明らかになっていない。その理由は、加速度計による身体活動量の測定では、コスト面から多人数に対しての配布が難しいことに加え、行動内容を分類することが困難であることがあげられる。また質問紙による身体活動量の測定では、行動内容を切り分けることを目的としているものが少ないことに加え、その妥当性が低いことが課題としてあげられる。

我々は、これまでに 24 時間振り返り法[12] をもとにした IT 端末を用いた身体活動測定システムを開発し、その妥当性について報告した[18]。すなわち二重標識水（doubly labeled water; DLW）法による総エネルギー消費量との間に相関関係を示し（r = 0.874）、総エネルギー消費量の推定において 3 軸の加速度計と同程度の測定精度があることを示した。更に、このシステムを改良し、イラストを用いて視覚的に行動を選択することで身体活動分析が可能な身体活動分析ツール「lifestyle24.jp」を開発した。この身体活動分析ツールを用いると仕事（work related activities）、通勤・通学（way to work）、家または余暇活動（leisure time activities）、運動・スポーツ（sports activities）のそれぞれのエネルギー消費量を算出できる。なお、本研究において way to work は通勤・通学以外にも買い物への移動なども含むものとし、leisure time activities には、余暇活動に加えて家事労働、その他の家における活動を含むものとした。このシステムはインターネット回線を通じて利用することが可能なので、低コストで数万人規模の身体活動量を一斉に評価できることも特徴である。

本研究は、全国規模のデータベースより都市規模ごとの性、年代、職業等の基本特性を得ることに加え、IT 端末「lifestyle24.jp」を用いた 24 時間生活行動記録データを収集し、交通行動と身体活動量の関係を明確にすることを目的とする。

方　　法

A．対象者と調査方法

2012 年 7 月 12 日～ 8 月 8 日にインターネット調査会社の登録モニター（登録者数約 445 万人）のなかから調査依頼を 10270 人に対して行い、平日 1 日の行動記録に欠損がない 2298 人（協力率 22.4％）の横断調査結果を分析した。対象者の抽出は、居住地区、性、年代によって層化して行った。居住地区の区分けは、①東京周辺都市、②地方中核都市（人口 30 万人以上の都市）、③地方中小都市（人口 5 万人未満の市町村）の 3 区分とした。東京周辺都市は東京 23 区外縁部、多摩地域、神奈川県北東部、埼玉県南部、千葉県北西部、茨城県南西部とした。地方中核都市は、首都圏、近畿（関西）圏、中京（東海）圏の三大都市圏、福岡都市圏、札幌都市圏、仙台都市圏、広島都市圏以外の地域における県庁所在市や人口が概ね 30 万人以上の都市とした。地方中小都市は、上記に該当しない全国 1185 市町村（2011 年 10 月 1 日推計によると，人口 2028 万 6521 人）を対象地区とした。地方中核都市、地方中小都市の定義は第四次全国総合開発計画[11,13] の分類に従った。本研究における分析対象者の地域別の分布は、北海道・東北 13.6％、関東 52.0％、北陸・甲信越 7.0％、東海 4.4％、近畿 4.6％、中国 4.9％、四国 4.0％、九州 9.6％であり、47 の全都道府県に及んだ。

年代、性について 30 歳代、40 歳代、50 歳代、60 歳代の男女それぞれ 250 人を超えることを目標にインターネット調査会社より e-mail にて対象者へ調査の依頼を行い、e-mail に添付されているアドレス（URL）より調査画面へアクセスする方法とした。対象者は、本調査への回答を行うことにより、インターネット調査会社より 300 円分のポイントが付与された。調査への回答を得る前に、対象者に対し本調査の趣旨、参加は自由意思であること、プライバシーと匿名性は厳守される

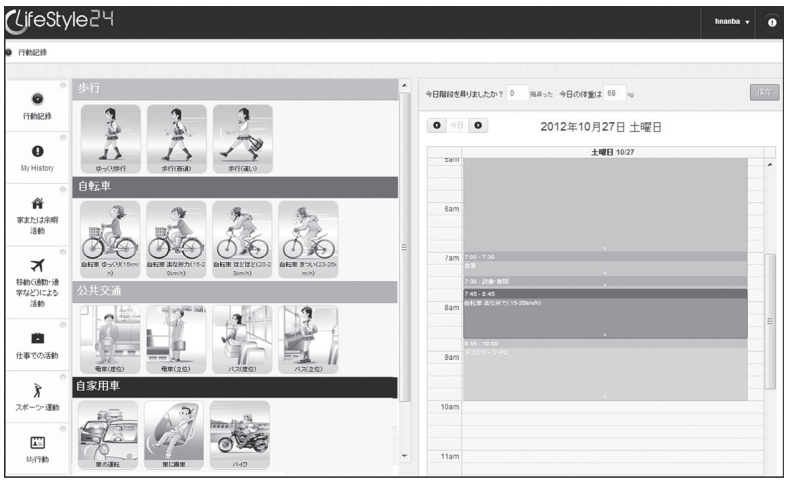

図 1．身体活動分析ツール「lifestyle24.jp」のサンプル画面

Fig.1. Sample screen of physical activity analysis tool「lifestyle24.jp」.

ことを説明し同意を得た。調査実施前に福岡大学研究倫理審査委員会の承認を得た（承認番号 12-06-01）。

B．調査内容

調査に用いた身体活動分析ツール「lifestyle24.jp」は、24 時間振り返り法[12] を参考に、15 分ごとの行動内容を仕事、通勤・通学など、家または余暇活動、運動・スポーツの 4 カテゴリー 91 種類の行動をイラストから選択して、タイムラインへ入れる仕組みである。91 種類の行動内容は、先行研究[12] の 31 種類に、「国民生活時間調査」[22]、「スポーツライフデータ」[28] を参考に日本人成人のライフスタイルに多くみられるものを加え、Ainsworth et al.[1] の行動内容と運動強度の対応表より運動強度を決定した。回答結果は、web サーバーで一元管理され 15 分ごとの行動内容に割り当てられた各々の活動強度に基づき、総エネルギー消費量（TEE）の算出には、「基礎代謝量（BMR）× 24時間平均 METs ×1.1 ÷ 0.9」[32] の式を用いた。上記の式における 1.1 は食事誘発性体熱産生（DIT）を除く座位安静時代謝量は BMR よりも約 10% 高いこと、0.9 は DIT が TEE の約 10% であることを考慮している。活動エネルギー消費量（AEE）の算出には、「TEE × 0.9 − BMR」の式を用いた。AEE の算出においても DIT は TEE の約 10% であることを考慮した[21]。基礎代謝量の計算は国立健康・栄養研究所の式「((0.1238 +（0.0481×体重 kg）+（0.0234×身長 cm）−（0.0138×年齢）− 性別[注1)]）× 1000/4.186」を用いて算出した[5]。身体活動分析ツール「lifestyle24.jp」のサンプル画面を図 1 に示した。

注 1 ）男性 = 0.5473 × 1 、女性 = 0.5473 × 2

TEE; total energy expenditure, BMR; basal metabolic rate, METs; metabolic equivalents, DIT; diet-induced thermogenesis, AEE; active energy expenditure.

C．分析方法

統計は SPSS ver.20 IBM（IBM, Somers, NY, USA）を用い、各調査項目について記述統計を行った。都市規模ごとの年代、職業、世帯収入について χ^2 検定を行い基本属性の特徴に偏りがないことを確認したうえで、都市規模ごとの総エネルギー消費量の比較には一元配置分散分析を行い、多重比較を行った。また、都市規模ごとの睡眠、家または余暇活動、通勤・通学、仕事、運動・スポーツにおけるエネルギー消費量の比較、および都市規模と通勤・通学などの交通行動によるエネルギー消費量の比較についても一元配置分散分析を行い、多重比較を行った。BMI と歩行時間、自転車の乗車時間、車の運転（乗車）時間の関係について重相関分析を行った。有意水準を 5 % 未満とした。

結　　果

A．対象者の特性

表 1 に本研究の分析対象者 2298 人の属性を示した。全体の平均年齢は 45.8 ± 9.5 歳であり、30 歳代 30.8%、40 歳代 33.9%、50 歳代 24.3% であったが 60 歳代は 11.0% と他の年代に比較して少な

表 1 . 対象者の基本特性
Table 1. Characteristics of participants.

	Overall (n = 2298)		Tokyo outskirts city (n = 1086)		The central city of a disrrict（higher than a population of 300000）(n = 470)		Small and medium size city（less than a population of 50000）(n = 742)	
Age（year）Mean ± SD	45.8 ± 9.5		45.8 ± 9.3		44.9 ± 9.7		46.4 ± 9.5	
Weight（kg）Mean ± SD	61.9 ± 12.5		61.5 ± 12.4		62.2 ± 12.5		62.2 ± 12.7	
BMI（kg/m^2）Mean ± SD	22.6 ± 3.5		22.4 ± 3.5		22.7 ± 3.4		22.7 ± 3.6	
Sex								
male	1284	55.9%	610	56.2%	247	52.6%	427	57.5%
female	1014	44.1%	476	43.8%	222	47.2%	316	42.6%
Age								
30～39 years	708	30.8%	331	30.5%	156	33.2%	221	29.8%
40～49 years	780	33.9%	326	30.0%	174	37.0%	280	37.7%
50～59 years	558	24.3%	293	27.0%	102	21.7%	163	22.0%
60～69 years	252	11.0%	136	12.5%	37	7.9%	79	10.6%
Custom of periodical exercise								
no	1475	64.2%	698	64.3%	281	59.8%	496	66.8%
under 30 minutes twice a week	324	14.1%	147	13.5%	79	16.8%	98	13.2%
over 30 minutes twice a week	499	21.7%	241	22.2%	110	23.4%	148	19.9%
Occupation								
employee	1169	50.9%	566	52.1%	249	53.0%	354	47.7%
self-employed	182	7.9%	71	6.5%	33	7.0%	78	10.5%
full-time housewife	313	13.6%	163	15.0%	60	12.8%	90	12.1%
housewife（include part time job）	254	11.1%	119	11.0%	49	10.4%	86	11.6%
student	5	0.2%	4	0.4%	1	0.2%	0	0.0%
inoccupation	198	8.6%	95	8.7%	42	8.9%	61	8.2%
other	177	7.7%	68	6.3%	36	7.7%	73	9.8%
Household income								
under 3 million yen	383	16.7%	180	16.6%	77	16.4%	126	17.0%
3 to 5 million yen	606	26.4%	287	26.4%	132	28.1%	187	25.2%
5 to 7 million yen	570	24.8%	268	24.7%	111	23.6%	191	25.7%
7 to 10 million yen	429	18.7%	202	18.6%	82	17.4%	145	19.5%
over 10 million yen	310	13.5%	149	13.7%	68	14.5%	93	12.5%

BMI; body mass index.

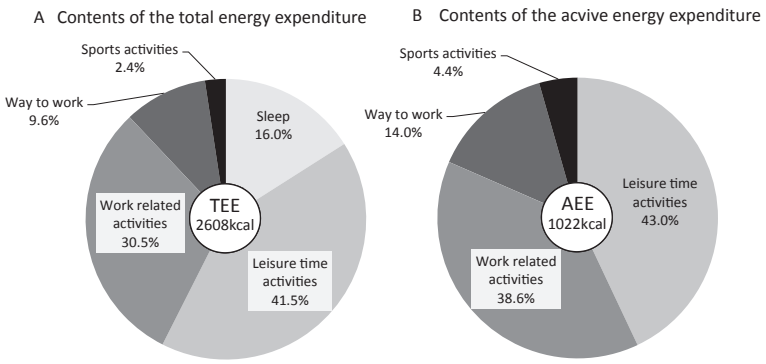

図 2 . 総エネルギー消費量と活動エネルギー消費量の内訳
Fig.2. Contents of the total energy expenditure and the active energy expenditure.

かった。男女比は男性 55.9%、女性 44.1% であった。平均 BMI は 22.6 ± 3.5 kg/m^2 で週 2 回 30 分以上の運動習慣があるものは 21.7% であった。職業別の人数割合は、会社員が 50.9%、自営業が 7.9%、専業主婦が 13.6%、主婦（パート・アルバイトあり）が 11.1%、学生が 0.2%、無職（退職者含む）が 8.6%、その他が 7.7% であった。世帯収入は、300 万円未満が 16.7%、300〜500 万円未満が 26.4%、500〜700 万円未満が 24.8%、700〜1000 万円未満が 18.7%、1000 万円以上が 13.5% であった。

B．総エネルギー消費量と活動エネルギー消費量の内訳

図 2 A に対象者 2298 人の総エネルギー消費量の内訳を示した。平日 1 日における総エネルギー消費量は、2608 kcal/日であった。その内訳は、睡眠が 16.0%、家または余暇活動が 41.5%、仕事が 30.5%、通勤・通学などが 9.6%、運動・スポーツが 2.4% であった。活動エネルギー消費量は、1022 kcal/日であった（図 2 B）。その内訳は、家または余暇活動が 43.0%、仕事が 38.6%、通勤・通学などが 14.0%、運動・スポーツが 4.4% であった。

C．都市規模ごとのエネルギー消費量の比較

図 3 に都市規模ごとのエネルギー消費量の比較を示した。総エネルギー消費量において東京周辺都市は 2541 ± 611 kcal、地方中核都市は 2652 ± 710 kcal、地方中小都市は 2678 ± 758 kcal であり、東京周辺都市が地方中核都市と地方中小都市に比べて有意に低かった（$P < 0.05$）。内訳をみると通勤・通学のエネルギー消費量において東京周辺都市は 298 ± 268 kcal、地方中核都市は 214 ± 258 kcal、地方中小都市は 211 ± 256 kcal で、東京周辺都市が地方中核都市と地方中小都市よりも有意に高かった（$P < 0.05$）。しかしながら、仕事にお

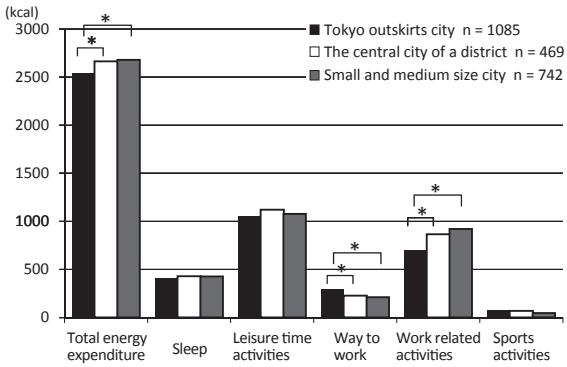

図 3．都市規模ごとのエネルギー消費量の比較
Fig.3. Comparison of the energy expenditure of the size of the city. *: $P < 0.05$

表 2．都市規模と通勤・通学など移動手段ごとのエネルギー消費量の比較
Table 2. Comparison of the size of the city and the energy expenditure of behavior.

	Tokyo outskirts city n = 1085	The central city of a district n = 469	Small and medium size city n = 742	F value	*P* value
Walking slowly	10.3 ± 48.5	5.7 ± 59.8	3.5 ± 20.0	5.6	**
Normal walking	64.1 ± 101.0	16.0 ± 55.4	18.8 ± 55.2	95.9	***
Brisk walking	17.6 ± 61.0	4.4 ± 29.1	4.3 ± 34.8	21.7	***
About 15 km/h bicycle slowly	14.9 ± 68.6	14.5 ± 73.4	4.6 ± 30.5	7.3	**
About 15-20 km/h bicycle natural	24.0 ± 87.8	18.3 ± 89.6	9.9 ± 69.1	6.5	**
About 20-23 km/h bicycle fast	14.1 ± 81.9	1.6 ± 21.3	5.3 ± 52.1	7.6	***
About 20-23 km/h bicycle very fast	1.2 ± 18.2	5.0 ± 67.1	0.9 ± 20.2	2.3	0.099
Train（sitting position）	32.9 ± 68.9	4.1 ± 30.9	12.3 ± 57.1	49.2	***
Train（standing position）	62.4 ± 104.5	2.4 ± 17.7	7.4 ± 34.1	165.9	***
Bus（sitting position）	5.6 ± 22.0	3.5 ± 20.7	3.0 ± 22.4	3.5	*
Bus（standing position）	1.3 ± 9.8	1.9 ± 16.0	0.1 ± 2.9	4.7	**
Car（driving）	40.4 ± 142.5	116.8 ± 182.2	126.5 ± 173.2	75.1	***
Car（passenger）	4.6 ± 24.3	9.4 ± 41.3	8.8 ± 38.8	4.9	**
Motorbike	4.9 ± 41.1	10.9 ± 109.4	5.4 ± 39.3	1.7	0.185

The unit is kcal.

*: $P < 0.05$ **: $P < 0.01$ ***: $P < 0.001$

表 3．BMI と通勤・移動手段における時間の関係
Table 3. Pearson correlation coefficient for BMI and traffic behavior time（n = 2298）.

	BMI	Walking time	Bicycle time	Car driving time
BMI	1	−0.039	−0.032	0.078***
Walking time		1	−0.034	−0.124***
Bicycle time			1	−0.123***
Car driving time				1

BMI; body mass index. ***: $P < 0.001$

けるエネルギー消費量では、東京周辺都市は 700 ± 709 kcal、地方中核都市は 854 ± 872 kcal、地方中小都市は 920 ± 956 kcal で東京周辺都市が地方中核都市と地方中小都市に比べて有意に低かった（$P < 0.05$）。睡眠、家または余暇活動、運動・スポーツにおけるエネルギー消費量では、都市規模間に有意差はみられなかった。

D．都市規模と通勤・通学など移動手段ごとのエネルギー消費量の比較

表 2 に都市規模ごとの通勤・移動などの交通行動ごとのエネルギー消費量を示した。東京周辺都市における電車（立位）の平均エネルギー消費量は 62.4 ± 104.5 kcal で地方中核都市 2.4 ± 17.7 kcal、地方中小都市 7.4 ± 34.1 kcal に比較して明らかに高い値を示した（$F [2, 2295] = 165.9$, $P < 0.001$）。また、東京周辺都市における歩行（普通）の平均エネルギー消費量は 64.1 ± 101.0 kcal で地方中核都市 16.0 ± 55.4 kcal、地方中小都市 18.8 ± 55.2 kcal に比較して明らかに高い値を示した（$F [2, 2295] = 95.9$, $P < 0.001$）。一方、東京周辺都市における車の運転の平均エネルギー消費量は 40.4 ± 142.5 kcal で地方中核都市 116.8 ± 182.2 kcal、地方中小都市 126.5 ± 173.2 kcal に比較して有意に低い値を示した（$F [2, 2295] = 75.1$, $P < 0.001$）。

E．BMI と通勤・通学などの交通手段との関係

表 3 に BMI と交通行動の関係を示した。全対象者 2298 人の通勤・通学における各手段に要した時間を算出し、自己申告による身長と体重より計算した BMI との相関関係を分析した。BMI は車の運転（乗車含む）時間との有意な正の相関関係を認めた（$r = 0.078$, $P < 0.001$）が、歩行時間、自転車の乗車時間とは有意な相関は認められなかった。また、車の運転時間と歩行時間の間に有意な負の相関関係を認め（$r = -0.124$, $P < 0.001$）、車の運転時間と自転車の乗車時間にも有意な負の相関関係を認めた（$r = -0.123$, $P < 0.001$）。

考　　察

本研究では、日本人成人を対象に身体活動分析ツール「lifestyle24.jp」を用いて、平日 1 日の身体活動量と行動内容の関係を交通行動に着目して検討した。本研究のオリジナリティーは、身体活動の評価に IT を用いた行動記録法を使うことにより、従来は困難であった大規模データによる行動内容と身体活動の関係を明確にした点である。平日の総エネルギー消費量は、2608 kcal/日であり、そのうち通勤・通学によるエネルギー消費量は 9.6% であったことを示した。通勤・通学のエネルギー消費量において東京周辺都市が地方中核都市と地方中小都市よりも有意に高い（$P < 0.05$）にもかかわらず、総エネルギー消費量においては、仕事におけるエネルギー消費量の影響により、東京周辺都市が地方中核都市と地方中小都市に比べて有意に低い値であった（$P < 0.05$）ことを示した。

交通行動と健康について、Woodcock et al.[36] は、ロンドンとデリーにおいて、歩行や自転車などの活動的な交通行動は CO_2 排出量を抑え大気汚染を減少させること、身体活動量の増加による生活習慣病の抑制効果があることをシミュレーションしており、虚血性心疾患の医療負担（医療費，死亡率，罹患率など）をロンドンでは 10〜19%、デリーでは 11〜25% 減少できることを示している。我が国においても、室町[17] の報告において、都道府県別の車通勤者の割合と平均 BMI の間に正の相関関係があり（$r = 0.47$）、1 日当たりの歩数に負の相関関係がある（$r = -0.50$）ことから、車で通勤している者は 1 日当たりの歩数が少なく

なり、BMI が高くなる可能性を示唆している。そのため、1990 年代後半から始まった車から他の交通手段への転換を図る、モビリティ・マネジメントの取り組み[4] においても、公共交通の利用は、通勤時の身体活動を増やす重要な機会となるため健康面からの効果も期待されている。

しかしながら、交通行動がどの程度人のエネルギー消費量に影響を及ぼしているのかは明らかになっていない。その要因として、交通手段とその運動強度、要した時間、基礎代謝量など複数の変数を考慮する必要があることがあげられる。そこで本研究では、24 時間にわたる 15 分ごとの行動記録に基づく身体活動分析ツール「lifestyle24.jp」（図 1 ）を利用して全国規模のデータベースを用いて検証をした。本研究の対象者において平日の交通行動によるエネルギー消費量は、東京周辺都市が地方中核都市、地方中小都市より 80〜90 kcal 高いことが示された（図 3 ）。その内訳より、東京周辺都市では、地方中核都市、地方中小都市に比較して、電車、歩行、自転車のエネルギー消費量が高いことが起因していることが示された（表 2 ）。小川ら[23] は、群馬県と東京都の会社員を対象に、アンケート調査により通勤・運動・活動に伴うエネルギー消費量の比較をしている。この研究によると東京都では、350 kcal/日程度の者が最も多く、群馬県では 50 kcal/日程度の者が最も多かったことを報告している。本研究で対象とした、東京周辺都市に住む者の通勤・通学と運動・スポーツのエネルギー消費量を合わせると約 380 kcal であることから、先行研究[23] と似通った結果であった。しかしながら、本研究の地方中核都市に住む者の通勤・通学と運動・スポーツのエネルギー消費量を合わせると約 270 kcal であったので、先にあげた群馬県とは異なる結果であった。これは、本研究の分析対象者を会社員に限定せずに算出していることに加え、19 の地方中核都市の平均値であったことがあげられる。本研究で算出したエネルギー消費量は、単に仕事や移動への従事時間が総エネルギー消費量に影響している可能性が懸念されたため、それぞれの行動に従事している時間の平均 METs を算出して、都市規模ごとの比較を行った。通勤・通学では、東京周辺地区の平均 METs が地方中小都市よりも有意に高く、仕事では、東京周辺地区の平均 METs が地方中核都市および地方中小都市よりも有意に低かった。したがって、今回対象とした地域において、単に従事時間がエネルギー消費量に影響しているのではなく、仕事の内容や移動手段などの行動内容がエネルギー消費量に影響していることが示唆された。

本研究において、都市規模ごとに交通手段に違いがあり、身体活動量の差が示されたことは、国内の住宅密度、商店へのアクセス、歩道の有無などの環境と身体活動に関する先行研究[7,8] を支持する。国外の先行研究[3,6,26] によると活動的な交通手段として重要なことは、地域と地域をつなぐ道路の連結性や、日常生活における買い物、学校、仕事、公園など利用頻度が高い場所へのアクセスのしやすさがあげられ、歩行や自転車の利用頻度との関連が指摘されている。我が国の活動的な通勤手段に関連する環境要因に関する研究では、住宅密度、スーパーや商店、バス停／駅、歩道、自転車道、レクリエーション施設、治安、安全性、景観などがあげられている[10]。本研究のデータより、東京周辺都市は、地方中核都市や地方中小都市と比較して、これらの環境要因が整っている可能性が考えられる。身体活動のエコロジカルモデルでは、行動に影響する複数の多段階な要因として個人のみの問題ではなく、社会文化的環境、構造的環境、政策などが影響していることを示している[27]。本研究では、都市規模ごとに交通行動を比較したが、実際に地域住民の交通行動の変容による身体活動を促進するためには、それぞれの市町村単位、更に詳細な居住地域ごとの構造的環境を長期的に改善することに加え、構造的環境の特徴に応じた行動科学に基づく有効なアプローチ法を確立することが必要である。

本研究では交通行動に着目したが、総エネルギー消費量に対しては、交通行動よりも仕事によるエネルギー消費量の与える影響が明らかに大きいことが示された。このことから、従来の身体活動評価では低強度の活動を正しく評価できていないため明らかにされてこなかったことが推察される。例えば、IPAQ[9] では座位の次に高い運動強度は

moderate であるので、仕事における活動で座位時間と立位時間の違いが総エネルギー消費量にどの程度影響しているのかについてはわからない。本研究で用いた身体活動分析ツール「lifestyle24.jp」の特徴は、1 日のライフサイクルに着目した点である。すなわち 0 時から 23 時 59 分までの行動を 15 分単位で記録することにより、総エネルギー消費量と行動内容の関係に言及した。本システムでは、Ainsworth et al.[1] の行動内容と運動強度の対応表から、91 種類の行動内容を抽出し、3 METs 未満の低強度の活動を評価できる項目を多く含んでいる。活動時間が長いと低強度の活動でも総エネルギー消費量に与える影響は大きいことが示されている[35]。本研究で長時間従事する仕事によるエネルギー消費量が大きいことが示されたため、仕事における行動内容が総エネルギー消費量の大小に影響するものと考えられる。したがって、脚の高い机を使用した立位によるデスクワーク[16] や、机の後方下にトレッドミルを置いて歩行しながら PC 作業が可能なトレッドミルデスク[33] などは交通行動の変容よりも、総エネルギー消費量を増やすためには有効となる可能性がある。しかしながら、低強度の活動時間が総エネルギー消費量に大きな影響を与えているとしても、有酸素性運動や筋力トレーニングなどによって得られるような体力の向上につながるかについては、疑問が残る。Blair et al.[2] は、男性 10224 人、女性 3120 人を対象に 8 年間の追跡調査を行い、トレッドミルを用いて測定した体力（有酸素性能力）と体型（肥満度）と死亡率の関連を示し、体力が高ければ体型にかかわらず死亡率が低いことを明らかにしている。このことからも、ヘルスプロモーションにおいて、高い体力レベルを維持できるようにすることが重要であると考えられる。体力（有酸素性能力，筋力など）を向上させるためには、一定強度以上の運動が必要なことは明らかなので、仕事時に 2 ～ 3 METs のエネルギー消費量を向上させるのが有効なのか、仕事以外の時間に 4 ～ 6 METs 程度の運動を行うほうが有効なのかは実用性に加え生理学、心理学をベースとしたさまざまなアウトカムによって検証が必要と思われる。本研究では、行動内容ごとにエネルギー消費量を算出して議論を進めてきたが、例えば 3 METs 以上、4 METs 以上の行動内容に限定して分析をすることは次の課題である。

本研究の自己申告による BMI は車の運転（乗車含む）時間と有意な正の相関関係を認め、車の運転時間と歩行時間、および自転車の乗車時間の間に有意な負の相関関係を認めた（表 3 ）。このことは、車に乗る機会が多い者ほど、歩行や自転車に乗る機会が少ないことを示唆している。交通手段で車のみを利用する者は、他の交通手段を利用する者に比べ徒歩を苦痛と感じている割合が有意に高かったことが報告されている[19]。すなわち、交通手段を車に依存している者ほど歩行や自転車を利用することを億劫に感じており、BMI が高くなる傾向があるといえる。しかしながら、交通手段に車を使わざるを得ない環境に居住している者も多く含まれる可能性があるため、今後、本研究のデータを用いて交通手段に車を利用しているにもかかわらず、身体活動量が多い者のライフスタイルの特徴などを明らかにしていくことが必要だと考える。

本研究の限界点として、インターネット調査を使用しているため母集団の特定ができないことに加え、調査への協力率は 22.4% と高くないことがあげられる。本調査対象者の代表性を就業者の割合で検討してみると、男性で 80.4%、女性で 57.8%であり、「平成 19 年就業構造基本調査」[29] の年齢調整済就労者の割合の男性 78.4%、女性 59.3% と男性、女性ともにほぼ同程度であった。本調査対象者の世帯収入を国民の世帯収入と比較すると、本調査対象者は 300 万円未満が 16.7%、300～500万円未満が 26.4%、500～700 万円未満が 24.8%、700～1000 万円未満が 18.7%、1000 万円以上が 13.5% であったのに対し、「平成 18 年国民生活基礎調査」[15] では、300 万円未満が 30.6%、300～500 万円未満が 23.2%、500～700 万円未満が 13.5%、700～1000 万円未満が 17.2%、1000 万円以上が 11.3% と特に 300 万円未満の層と 500～700 万円未満の層に違いがあった。これらのことから、本調査対象者から得られた結果の一般化については課題がある。今回、協力していただいたインターネット調査会社は登録モニター

約 445 万人を蓄えており、そのなかから、都市規模と性、年齢を考慮して、男女 30〜69 歳の各年齢層から同数の回答者数が得られるように調査依頼を 10270 人に対して行った。しかしながら、表 1 に示したように 60〜69 歳は他の年齢層よりも回答者数が少ない結果となった。このことは、日本人のインターネット利用率が 30 歳代 95.8%、40 歳代 94.9%、50 歳代 86.1%、60 歳代 73.9%[30] であることに起因していると考えられる。インターネットを利用しての調査は、若年層、高学歴者、高収入者がより多く対象となる[25] という短所が指摘されているため、課題がある。

本研究では交通行動による身体活動量が、1 日の身体活動量にどの程度影響しているかを統計データとして示した。本研究の成果が、行き過ぎたモータリゼーション化による不活動、生活習慣病の抑制に貢献できれば幸いである。移動手段を車に頼らざるを得ない層に対して、移動手段以外の身体活動の確保を具体的に提示すること、あるいは、移動手段を車から公共交通、自転車に転換することによるメリットを具体的に示すことは今後の課題である。

総　　括

本研究では、日本人成人を対象に身体活動分析ツール「lifestyle24.jp」を用いて、平日 1 日の身体活動量と行動内容の関係を交通行動に着目して検討した。2298 人の総エネルギー消費量の平均値は、2608 kcal/日であり、そのうち通勤・通学など交通行動におけるエネルギー消費量は 9.6% であったことを示した。本研究の都市規模ごとの交通行動を比較した結果は、身体活動と環境に関する先行研究[7,8,22] を支持したが、総エネルギー消費量においては、仕事におけるエネルギー消費量の影響により、東京周辺都市が地方中核都市と地方中小都市に比べて低いことを明らかにした。本研究は、日本人の身体活動量を増やすためには、運動・スポーツの普及促進に加え、モータリゼーション化が進んだ社会において交通行動を変容させることが重要であること、更に仕事における行動内容が重要であることを示唆する。

謝　　辞

本研究に対し、多大な助成を賜りました公益財団法人明治安田厚生事業団に深く感謝申し上げます。また、本研究は JSPS 科研費 24700740 の助成、平成 24 年度福岡大学推奨研究プロジェクト 127105 の助成を受け実施したものです。身体活動分析ツールの開発を共同で行いました京都府立医科大学の木村みさか先生、山田陽介先生、多くの技術的支援を賜りましたバジュラチャルヤ・スバシュ氏（Yonefu International Group 株式会社）、福岡大学心理学研究室の山口幸生先生にこの場を借りて深謝いたします。

参 考 文 献

1）Ainsworth BE, Haskell WL, Herrmann SD, Meckes N, Bassett DR Jr, Tudor-Locke C, Greer JL, Vezina J, Whitt-Glover MC, Leon AS（2011）: 2011 Compendium of Physical Activities: a second update of codes and MET values. Med Sci Sports Exerc, **43**, 1575-1581.

2）Blair SN, Kohl HW 3rd, Paffenbarger RS Jr, Clark DG, Cooper KH, Gibbons LW（1989）: Physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy men and women. JAMA, **262**, 2395-2401.

3）Fraser SD, Lock K（2010）: Cycling for transport and public health: a systematic review of the effect of the environment on cycling. Eur J Public Health, **8**, 1-6.

4）藤井　聡，谷口綾子（2008）: モビリティ・マネジメント入門―人と社会を中心に据えた新しい交通戦略. 初版，22-90，学芸出版社，京都.

5）Ganpule AA, Tanaka S, Ishikawa-Takata K, Tabata I（2007）: Interindividual variability in sleeping metabolic rate in Japanese subjects. Eur J Clin Nutr, **61**, 1256-1261.

6）Heath GW, Brownson RC, Kruger J, Miles R, Powell KE, Ramsey LT（2006）: The effectiveness of urban design and land use and transport policies and practices to increase physical activity: a systematic review. J Phys Act Health, **3**, S55-S76.

7）Inoue S, Ishii K, Katsumura T, Murase N, Odagiri Y, Ohya Y, Sallis JF, Shimomitsu T, Takamiya T（2009）: Association of physical activity and neighborhood environment among Japanese adults. Prev Med, **48**, 321-325.

8）井上　茂，大谷由美子，小田切優子，高宮朋子，石井香織，李　廷秀，下光輝一（2009）: 近隣歩行環境簡易質問紙日本語版（ANEWS 日本語版）の信頼性. 体力科学，**58**, 453-461.

9）IPAQ（International physical activity questionnaire）. http://www.ipaq.ki.se/（Accessed November 2012）.

10）石井香織，柴田　愛，岡浩一朗，井上　茂，下光輝一（2010）: 日本人成人における活動的な通勤手段に関連する環境要因. 体力科学，**59**, 215-224.

11）金本良嗣，徳岡一幸（2001）: 日本の都市圏設定基準. CSIS Discussion Paper, **37**, 1-16.
12）Koebnick C, Wagner K, Thielecke F, Moeseneder J, Hoehne A, Franke A, Meyer H, Garcia AL, Trippo U, Zunft HJ（2005）: Validation of a simplified physical activity record by doubly labeled water technique. Int J Obes, **29**, 302-309.
13）国土庁（1998）: 全国総合開発計画「21 世紀の国土のグランドデザイン」（平成 10 年 3 月）.
14）厚生労働省（2006）: 健康づくりのための運動指針 2006. 運動所要量・運動指針の策定検討会.
15）厚生労働省（2006）: 平成 18 年国民生活基礎調査の概況.
16）Levine JA, Miller JM（2007）: The energy expenditure of using a“walk-and-work”desk for office workers with obesity. Br J Sports Med, **41**, 558-561.
17）室町泰徳（2008）: 通勤者の交通手段選択と健康. 国際交通安全学会誌，**33**，35-41.
18）Namba H, Yamaguchi Y, Yamada Y, Tokushima S, Hatamoto Y, Sagayama H, Kimura M, Higaki Y, Tanaka H（2012）: Validation of web-based physical activity measurement systems using doubly labeled water. J Med Internet Res, **14**, e123.
19）難波秀行，山口幸生，武田典子（2011）: クルマ依存脱却に向けた公共交通・自転車利用の阻害要因―地方中核都市の住民を対象として―. 厚生の指標，**58**，13-20.
20）National Center for Health Statistics（2001）: Healthy people 2000 final review, Public Health Service. Hyattsville Maryland.
21）Neilson H, Robson P, Friedenreich C, Csizmadi I（2008）: Estimating activity energy expenditure: how valid are physical activity questionnaires? Am J Clin Nutr, **87**, 279-291.
22）NHK 放送文化研究所（2010）: 2010 年国民生活時間調査報告書（平成 23 年 2 月）.
23）小川正行（2003）: 首都圏と地方都市のサラリーマンの運動量の差とその健康影響. 体育の科学，**53**，732-738.
24）Paffenbarger RS Jr, Hyde RT, Wing AL, Hsieh CC（1986）: Physical activity, all-cause mortality, and longevity of college alumni. N Engl J Med, **314**, 605-613.
25）Rhodes SD, Bowie DA, Hergenrather KC（2003）: Collecting behavioural data using the world wide web: considerations for researchers. J Epidemiol Community Health, **57**, 68-73.
26）Saelens BE, Handy S（2008）: Built environment correlates of walking: a review. Med Sci Sports Exerc, **40**, S550-S566.
27）Sallis JF, Floyd MF, Rodríguez DA, Saelens BE（2012）: Role of built environments in physical activity, obesity, and cardiovascular disease. Circulation, **125**, 729-737.
28）Sasakawa Sports Foundation（2010）: The 2010 SSF national sports-life survey. Sasakawa Sports Foundation, Tokyo.
29）総務省統計局（2007）: 平成 19 年就業構造基本調査.
30）総務省統計局（2012）: 平成 23 年通信利用動向調査.
31）為本浩至（2009）: 肥満との戦い・社会システムの変革が必要. 肥満と糖尿病，**8**, 921-923.
32）田中茂穂（2009）: メッツと基礎代謝. 体育の科学，**59**，657-663.
33）Thompson WG, Levine JA（2011）: Productivity of transcriptionists using a treadmilldesk. Work, **40**, 473-477.
34）戸辺一之，根本成之，門脇　孝（2005）: インスリン抵抗性の分子機構. 日本臨牀，**63**，114-130.
35）Westerterp KR（2001）: Pattern and intensity of physical activity. Nature, **410**, 539.
36）Woodcock J, Edwards P, Tonne C, Armstrong BG, Ashiru O, Banister D, Beevers S, Chalabi Z, Chowdhury Z, Cohen A, Franco OH, Haines A, Hickman R, Lindsay G, Mittal I, Mohan D, Tiwari G, Woodward A, Roberts I（2009）: Public health benefits of strategies to reduce greenhouse-gas emissions: urban land transport. Lancet, **374**, 1930-1943.

第 28 回健康医科学研究助成論文集
平成 23 年度 *pp*.111～120（2013.3）

中高齢肥満男性における生活習慣の改善が血中 PTX3 濃度に与える影響

膳法（宮木）亜沙子* 前田清司** 田中喜代次**
鰺坂隆一**

EFFECT OF LIFESTYLE MODIFICATION ON PLASMA PTX3 CONCENTRATION IN MIDDLE-AGED AND ELDERLY OBESE MEN

Asako Miyaki-Zempo, Seiji Maeda, Kiyoji Tanaka,
and Ryuichi Ajisaka

SUMMARY

Background: Obesity and elevated arterial stiffness are known as independent risk factors for cardiovascular disease. It has been shown that arterial stiffness in obese individuals is elevated, compared to that in age-matched non-obese people. Previously, we demonstrated that lifestyle modification can decrease arterial stiffness in obese subjects. However, it has not yet been elucidated the mechanism underlying the decrease in arterial stiffness in obese individuals after lifestyle modification. It has been known that obese individuals are in chronic low-grade inflammatory condition, and which may become a trigger causing increase in arterial stiffness. Recently, pentraxin 3（PTX3）has been revealed to have an anti-inflammatory and cardioprotective effects. However, it is unclear the effect of lifestyle modification on plasma PTX3 concentration in obese individuals.

Purpose: The present study examined whether the 12-week lifestyle modification program increases circulating PTX3 level in obese subjects and its increasing participates in decrease in arterial stiffness.

Methods: Twenty-one obese men completed 12-week lifestyle modification program, included of dietary modification（well-balanced nutrient intake, 1680 kcal/day）and aerobic exercise training（> 3 days/wk, 45-60 min, 60-75 %HRmax）. Before and after the program, we measured plasma PTX3 concentration and evaluated carotid-femoral pulse wave velocity（cfPWV）and brachial-ankle PWV（baPWV）as indexes of arterial stiffness in the subjects.

Results: We observed that body mass and BMI were significantly decreased in obese subjects after the 12-week lifestyle modification（body mass: −11.6 ± 0.9 kg, BMI: −4.0 ± 0.3 kg/m^2）. Plasma PTX3 concentration was significantly increased in obese subjects after the program（$P < 0.01$）. Arterial stiffness, cfPWV and baPWV, were significantly decreased in them after the lifestyle modification（$P < 0.01$, respectively）.

Conclusion: The present study demonstrated that the 12-week lifestyle modification can increase plasma PTX3 concentration and decrease in arterial stiffness in obese men.

Key words: anti-inflammation, obesity, lifestyle modification, arterial stiffness.

* 筑波大学医学医療系 Faculty of Medicine, University of Tsukuba, Ibaraki, Japan.
** 筑波大学体育系 Faculty of Health and Sport Sciences, University of Tsukuba, Ibaraki, Japan.

緒　　言

近年、世界中で肥満者数は増加している。我が国では、30 歳代～60 歳代の男性の約 30％は BMI 25 kg/m^{2}以上の肥満者に該当することが報告されている[20]。肥満は心血管疾患を発症させる独立した危険因子である[6,12,13]。また、大動脈や頸動脈など中心動脈における血管壁の硬化、すなわち、中心動脈伸展性の低下も、心血管疾患の独立した危険因子とされている[4,6]。これまでの先行研究において、性別や年齢の一致した標準体型者と比べて肥満者の中心動脈伸展性は低下していることが明らかにされている[32]。我々は食事の改善や有酸素性運動トレーニングにより肥満者の中心動脈伸展性が増大することを明らかにした[14,15]。しかし、肥満者における生活習慣の改善が中心動脈伸展性を増大させる機序は不明である。

慢性的な脂質異常や炎症反応の亢進は動脈硬化の主な成因であることが示唆されている[27]。慢性的な炎症の増大は血管内皮細胞を障害し、血管壁において更なる炎症反応の促進を引き起こす可能性がある。関節リウマチは全身に炎症を増大させる疾患であるが、罹患者の動脈伸展性は健常者に比べて低下していることが明らかにされている。しかし、関節リウマチ患者に 12 週間の抗炎症剤投与を行うことにより、炎症性因子（TNF-α）は低下し、動脈伸展性は増大することが報告されている[11]。すなわち、炎症は中心動脈伸展性に大きな影響を与える要因の 1 つであることが示唆される。肥満に伴い脂肪組織は過剰に蓄積されるが、この組織は炎症性物質を産生する分泌器官の 1 つである。肥満者は、非肥満者と比べて慢性的に炎症性因子が高いことが明らかにされている[3]。以上のことから、肥満者において中心動脈伸展性が低下している要因の 1 つとして慢性的な炎症の増大が関与している可能性が考えられる。

近年、血管の炎症に関与する蛋白質として Pentraxin 3（PTX3）が注目されている[26]。先行研究において、PTX3 は過剰な炎症反応の増大を抑制し、心血管系組織の壊死を軽減することが明らかにされている。すなわち、PTX3 は抗炎症作用や心保護作用を有する因子であることが示唆されている[2,21]。肥満と PTX3 の関連性を検討した報告はいくつかあるが、肥満者の PTX3 は高いとする報告[1]がある一方、肥満者の PTX3 は低い[23,33]または、肥満と PTX3 の間に関連はないとの報告[25]もあり、一致した見解は得られていない。このように肥満が PTX3 に与える影響も不明である。更に、肥満者における生活習慣改善による減量が血中 PTX3 濃度に与える影響も不明である。

本研究では、肥満者における生活習慣の改善により中心動脈伸展性が増大する機序の一部に血中 PTX3 濃度の増加が関与すると仮説を立てた。本研究の目的は、肥満男性における 12 週間の食事改善と有酸素性運動トレーニングが中心動脈伸展性と血中 PTX3 濃度に与える影響を検討することである。

方　　法

A．対象者

本研究は、近隣自治体の広報誌および地域情報誌を通じて参加者を募集した。募集条件は、30 歳以上および BMI（body mass index）が 25 kg/m^2 以上かつウエスト周囲径が 90 cm 以上である条件を満たす肥満男性とした。このうち、現在疾患を有する者、心血管疾患既往歴のある者、投薬治療中（降圧剤，脂質改善薬，抗炎症剤など）の者、喫煙習慣のある者は PTX3 や動脈伸展性に影響を与える可能性があるため対象から除外した。本研究は、我が国において肥満者数が多いとされる 30 歳代～60 歳代の中高齢肥満男性を対象として行う予定であった。しかし、募集条件を満たす 65 歳以上の高齢肥満者の応募がなかったため、最終的な対象は、31～63 歳の肥満男性 20 名（46.7 ± 2.2 歳）とした。本研究を開始する前にすべての対象者に対し、研究の目的や食事および運動教室の内容と測定内容を十分に説明し、書面にて研究協力への同意を得た。なお、本研究は筑波大学に帰属する倫理委員会の承認を得た（承認番号：第22-174号）。

B．実験デザイン

すべての対象者は 12 週間の生活習慣改善介入（食事改善と有酸素性運動トレーニング）に参加した。12 週間の生活習慣改善介入の前後におい

て身長、体重、最高酸素摂取量、血圧、脈波伝播速度（pulse wave velocity; PWV）、血液データ、血中 PTX3 濃度を測定した。すべての測定は、午前 7 時～10 時までの早朝絶食空腹時に行った。これらの測定は室温を一定に保ち（24～26℃）、静かな部屋で行った。また、血圧や PWV などの血行動態に関する測定を行う際には、座位にて 20 分間以上の安静をとった後に行った。

1．食事改善

対象者は 12 週間の食事改善教室（90 分間/回，週 1 回）に参加した。食事改善教室では、先行研究と同様に栄養や食生活に関する講話および食材の分類や計量および記録方法についての実習を行った[14]。対象者は四群点数法[9] を用いて、摂取エネルギー量の制限（1680 kcal/日）だけでなく、栄養バランスの良い食事改善を行った。すなわち、1 日当たりの食事を第 1 群（乳・乳製品/卵）から 3 点（240 kcal）、第 2 群（魚介類/肉類/豆・豆製品）から 6 点（480 kcal）、第 3 群（野菜/芋類/きのこ・海藻類/果物）から 3 点（240 kcal）、第 4 群（穀類/砂糖/油脂/嗜好品）から 9 点（720 kcal）の範囲内で食事を摂取するように指導した。対象者は毎食の食事内容（メニュー，食材，調味料など）を記録し、これらの記録をもとに栄養士、保健師および指導するためのトレーニングを受けた大学院生が必要に応じて個別指導を行った。

2．有酸素性運動トレーニング

対象者は 12 週間の運動教室（90 分間/回，週 3 回）に参加した。運動教室では、先行研究と同様に準備運動として徒手体操（10～15 分間）を行い、主運動であるウォーキングまたはジョギング（40～60 分間）を行った[15]。また、運動終了前に整理運動として自重負荷による筋力トレーニングや徒手体操（ 5 ～10 分間）を行った。これらの運動教室は、健康運動指導士や指導するためのトレーニングを受けた大学院生による指導のもとで行った。主運動の運動強度は、Borg スケールによる自覚的運動強度（rating of perceived exertion; RPE）を 12～14 に保つように指導した。更に、運動中の心拍数を心拍数測定器（610i, Polar 社製）にて測定した。

C．測定項目

1．身体的特性

身長は身長計（YG-200，ヤガミ社製）を用いて 0.1 cm 単位で測定した。体重は体重・体組成計（TBF-551，タニタ社製）を用いて 0.1 kg 単位で測定した。BMI は体重（kg）を身長（m）の二乗で除すことにより求めた。

2．最高酸素摂取量

全身持久性体力の指標として最高酸素摂取量を自転車エルゴメータを用いた漸増負荷テストにより測定した。測定には cycle ergometer（828E, Monark 社製）を用いた。運動中の呼気ガスは自動呼気ガス分析器を用いて分析した。呼気ガス指標は breath-by-breath 法により測定したが、データの安定性を重視し、解析には 30 秒ごとの平均値を用いた。また、運動中は心電計（DS-2150, フクダ電子社製）で心電図と心拍数を連続的に観察した。

測定プロトコルとしては、無負荷で 2 分間のウォーミングアップをした後に症候性限界に達するまで毎分 15 W ずつ段階的に負荷を高める多段階漸増負荷法を採用した。運動におけるペダルの回転数は、 1 分当たり 60 回転のペースを保つように指示した。症候性限界の定義は、1）酸素摂取量のレベリングオフ、2）呼吸交換比が 1.10 以上、3）運動時の心拍数が予測最大心拍数（220 − 暦年齢）の 90％以上、4） 1 分当たりのペダルの回転数が 50 回転を下回る場合、の 4 つの基準のうち、 2 つ以上を満たしていることを条件として決定した。

3．血圧、動脈伸展性

動脈伸展性は、 2 か所の PWV を指標として、血圧脈波検査装置（Form PWV/ABI, オムロンコーリン社製）を使用し、仰臥位で測定した。頸動脈−大腿動脈間脈波伝播速度（carotid-femoral PWV; cfPWV）は、左総頸動脈上および左総腸骨動脈上にトノメトリセンサを固着させ、動脈圧波形を30 秒間記録した。 2 つのセンサ間の直線距離を伸縮性のないメジャーで測定し、それを自動計算された 2 つのセンサ間における動脈圧の立ち上がりの時間差で除した値を cfPWV の結果として示した。また、上腕−足首間脈波伝播速度（brachial-ankle

PWV; baPWV）は、左右の上腕と足首にトノメトリセンサを内蔵したカフを取り付けることで非侵襲的に全身性の動脈伸展性の指標として評価した。同時に上腕の収縮期血圧と拡張期血圧を計測した。また、両手首に心電図計のセンサを装着することにより、心拍数の計測を行った。カフ内の容積脈波から両上腕と両足首の脈波を獲得でき、これらの脈波から立ち上がり時間の差（⊿T）を計測することができる。身長から求めた大動脈弁口から足首までの長さ（La）と大動脈弁口から上腕までの長さ（Lb）の差を⊿Tで除した値をbaPWVとして算出した。cfPWVとbaPWVの測定は3回繰り返し、それらの平均値をデータとして用いた。

4．血液データ

採血は、12時間以上の絶食状態で肘静脈から行った。サンプルの一部は採血後、直ちに4℃、3000 rpmにて15分間の遠心分離を行い、血中PTX3濃度の分析を行うまで−80℃にて保存した。総コレステロール、中性脂肪、HDL（high-density lipoprotein）コレステロール、空腹時血糖は、標準的な酵素法にて、血中PTX3濃度は、これまでの先行研究と同様の方法[14]により分析した。すなわち、市販のELISAキット（Quantikine DPTX 30, R&D Systems Inc, Minneapolis, USA）を用いて付属プロトコルを参照し、以下のとおり分析を行った。ただし分析方法には、サンドイッチELISA法を用いた。血漿サンプル20 μlを前処理した後、PTX3に特異的に結合するモノクローナル一次抗体を吸着した各ウェルへサンプルを添加し、室温で2時間インキュベートした。次にPTX3と特異的結合していない部分を洗浄するために各ウェルを洗浄液にて洗浄した後、一次抗体に特異的に結合する200 μlのポリクローナル二次抗体を加え、室温で2時間インキュベートした。また、一次抗体と特異的結合していない部分を洗浄するために各ウェルを洗浄液にて洗浄した。その後、二次抗体と化学反応するPTX3検出用反応基質を200 μl加えて発色させ、室温で30分間インキュベートした。最後に2 Nの硫酸にて反応を停止させ、450 nmの波長にて吸光度を測定して、血漿PTX3濃度を算出した。

5．身体活動量

身体活動量は記録機能を有する1軸加速度計（Lifecorder, スズケン社製）を用いて評価した。加速度計は性別、年齢、身長、体重から基礎代謝量を算出し、そこに上下方向の加速度から算出される運動量を加算することで身体活動量を求めることができる。介入前1～2週間に得られた値の平均値を介入前のデータとし、12週間の介入中9～11週目の2週間で得られた値の平均値を介入後のデータとした。

6．摂取エネルギー量

介入前後における摂取エネルギー量は先行研究と同様に秤量法に基づく3日間の食事記録から熟練した管理栄養士が算出を行った[14]。ただし、食事記録の調査日は可能な限り普段の生活を代表するような平均的な休日1日と平日2日の3日間に設定するように指示した。対象者には調査期間中に摂取したものをすべて秤量し、記録をとるように指導した。算出にあたり、食事記録のみの情報では不十分な場合は管理栄養士が個別に聞き取り調査を行うようにした。

D．統計処理

データは平均±標準誤差で示した。介入前後における測定項目は対応のある*t*検定を用いた。12週間の生活習慣改善による各項目間の関連性に関する検討にはピアソンの相関係数を用いた。統計解析にはSPSS ver. 16.0を用いた。本研究における統計的有意水準は5％に設定した。

結　　果

12週間の生活習慣改善（食事改善と有酸素性運動トレーニング）による肥満男性の身体的特性の変化を表1に示す。12週間の生活習慣改善により、体重とBMIは有意な減少が認められた（$P < 0.01$）。本研究の介入に伴う体重とBMIの平均変化量はそれぞれ−11.6 ± 0.9 kgと−4.0 ± 0.3 kg/m^{2}であった。介入に伴い、対象とした肥満者20名のうち9名がBMI < 25 kg/m^{2}となった。また、血液データのうち総コレステロールと中性脂肪は有意に減少し、HDLコレステロールは有意に増加した（$P < 0.01$）。12週間の生活習慣改善による摂取エネルギー量と運動量の変化を表2に示

表 1．12 週間の生活習慣改善プログラム前後における肥満男性の身体的特性

Table 1. Physiological characteristics of obese men before and after a 12-week lifestyle modification program.

	Pre	Post
Age, yrs	46.7 ± 2.2	
Height, m	1.70 ± 0.01	
Body mass, kg	84.4 ± 2.0	72.8 ± 1.5**
BMI, kg/m^2	29.3 ± 0.7	25.3 ± 0.5**
Total cholesterol, mg/dl	208 ± 9.0	175 ± 5.1**
HDL-cholesterol, mg/dl	49 ± 2.3	57 ± 2.3**
Triglyceride, mg/dl	136 ± 14.9	64 ± 4.6*
Fasting blood glucose, mg/dl	102 ± 5.9	92 ± 1.6
Peak oxygen uptake, ml/min/kg	30.2 ± 1.5	36.7 ± 1.5**

Data are expressed as means ± SE. BMI; body mass index, HDL; high-density lipoprotein.
Significant difference vs. before the lifestyle modification, *$P < 0.05$, **$P < 0.01$.

表 2．12 週間の生活習慣改善プログラム前後における肥満男性の摂取エネルギー量と身体活動量

Table 2. Energy intake and physical activity of obese men before and after a 12-week lifestyle modification program.

	Pre	Post
Energy intake, kcal/day	2235 ± 88.3	1577 ± 62.0**
Physical activity, kcal/day	297 ± 26.4	458 ± 26.1**

Data are expressed as means ± SE.
Significant difference vs. before the lifestyle modification, **$P < 0.01$.

表 3．12 週間の生活習慣改善プログラム前後における肥満男性の血圧・心拍数

Table 3. Hemodynamics of obese men before and after a 12-week lifestyle modification program.

	Pre	Post
Systolic blood pressure, mmHg	135 ± 3.2	119 ± 2.3**
Mean blood pressure, mmHg	105 ± 2.7	91 ± 2.1**
Diastolic blood pressure, mmHg	87 ± 2.4	76 ± 2.0**
Heart rate, bpm	64 ± 2.1	55 ± 1.4**

Data are expressed as means ± SE.
Significant difference vs. before the lifestyle modification, **$P < 0.01$.

す。介入後の摂取エネルギー量は介入前に比べて有意に減少し、運動量は介入前に比べて有意に増加した。12 週間の生活習慣改善に伴う血圧と心拍数の変化は、表 3 に示す。本研究の介入前における対象者の平均収縮期血圧は 135 ± 3.2 mmHg であり、平均拡張期血圧は、87 ± 2.4 mmHg であった。本研究の介入により、対象者の血圧と心拍数は有意な低下が認められた（$P < 0.01$）。12 週間の生活習慣改善に伴う各 PWV の変化は、図 1 に示す。肥満者における生活習慣の改善により、cfPWV および baPWV は、有意に低下した（$P < 0.01$）。すなわち、12 週間の生活習慣改善により、肥満者の動脈伸展性は有意に増大することが確認された。12 週間の生活習慣改善に伴う血中 PTX3 濃度の変化は図 2 に示す。介入前に比べて、介入後に血中 PTX3 濃度は有意に増加した（$P < 0.01$）。

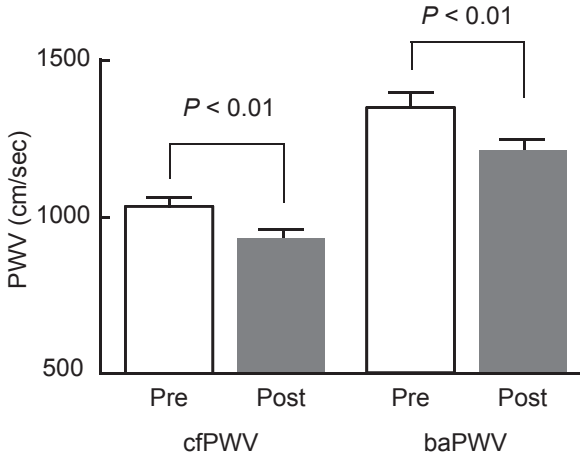

図 1．12 週間の生活習慣改善プログラム前後における肥満男性の動脈伸展性

Fig.1. Arterial stiffness of obese men before and after a 12-week lifestyle modification program.

PWV; pulse wave velocity, cf PWV; carotid-femoral PWV, baPWV; brachial-ankle PWV.

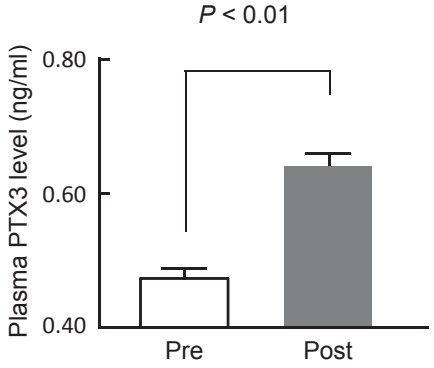

図 2．12 週間の生活習慣改善プログラム前後における肥満男性の血中 PTX3 濃度

Fig.2. Plasma pentraxin 3（PTX3）concentration of obese men before and after a 12-week lifestyle modification program.

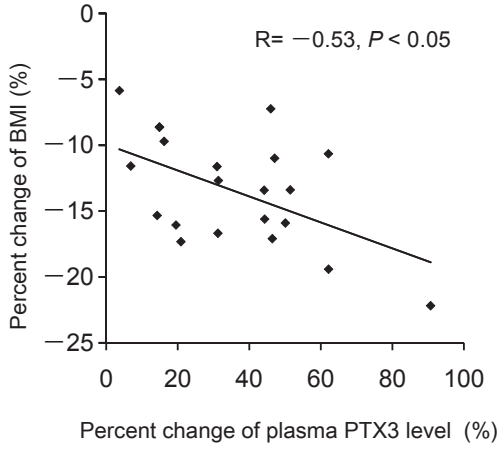

図 3．肥満男性の生活習慣改善プログラムによる血中 PTX3 濃度と BMI の変化率の関係性

Fig.3. Relationship between the percent changes of plasma PTX3 concentration and body mass index by a 12-week lifestyle modification program in obese men.

また、生活習慣の改善による各項目の変化率と血中 PTX3 濃度の変化率の関連性を検討したところ BMI の変化率が血中 PTX3 濃度の変化率と有意な負の相関関係を示した（$R = -0.53$, $P < 0.05$）（図 3）。

考　　察

本研究は、12 週間の食事改善と有酸素性運動トレーニングが中高齢肥満男性における中心動脈伸展性と血中 PTX3 濃度に与える影響を明らかにすることを目的として行った。本研究は、我が国において肥満者数が多いとされる 30 歳代～60 歳代の中高齢者を主とした成人肥満男性を対象として行う予定であった。しかし、募集条件を満たす 65 歳以上の高齢肥満者の応募がなかったため、最終的には、31～63 歳の肥満男性 20 名（46.7 ± 2.2 歳）を対象として、12 週間の食事改善と有酸素性運動トレーニングが中心動脈伸展性と血中 PTX3 濃度に与える影響を検討した。成人肥満男性が食事改善と有酸素性運動トレーニングを併用することにより、介入前に比べ、介入後の摂取エネルギー量の有意な減少と運動量の有意な増加が認められた。これらのことから本研究における生活習慣改善介入では、食事改善と有酸素性運動トレーニングの併用を適切に行うことができたと考えられる。この介入により、成人肥満男性の体重や BMI は有意に減少した。更に本研究の対象者の約半数である 9 名は、介入後における BMI が 25 kg/m^{2}以下の非肥満者となった。また、本研究における生活習慣改善介入に伴い、対象者の血圧と心拍数は有意に低下した。この結果、介入後における対象者の収縮期血圧と拡張期血圧の平均値は、日本高血圧学会ガイドラインに基づく至適血圧レベル（120/80 mmHg 未満）にまで低下した。血液データのうち、総コレステロールや中性脂肪は有意に減少し、HDL コレステロールは有意に増加した。このように本研究において、生活習慣改善は、肥満者において体重を減少させるだけでなく、心血管疾患の危険因子とされる血圧や脂質代謝を改善させることを明らかにした。また、動脈伸展性の低下は独立した心血管疾患の危険因子とされるが、本研究の介入後に成人肥満男性の

cfPWV と baPWV は有意に減少した。すなわち、12 週間の生活習慣改善により肥満者の動脈伸展性は有意に増大した。更に、介入前に比べて、介入後における対象者の血中 PTX3 濃度は有意に増加した。以上のことから、本研究では 12 週間の生活習慣改善により、成人肥満男性における動脈伸展性は増大し、血中 PTX3 濃度は増加することが明らかになった。

PTX3 は臨床において、血管の炎症メディエーターとして注目されている[26)]。不安定狭心症、急性心筋梗塞、脂質異常症、リウマチ性炎症、敗血症の患者における血中 PTX3 濃度は健常者に比べて高値であることが報告されており、特定の疾患を検出するバイオマーカーとしての有用性が示唆されている[5,18,19,24,30)]。PTX3 の機能や役割の一部については、既に先行研究において遺伝子改変動物を用いた実験により明らかにされている。PTX3 を産生することができないノックアウトマウスでは、炎症が増大することにより、動脈硬化面積が拡大し、心筋梗塞による組織壊死面積が野生型マウスに比べて有意に大きいことが明らかにされている[21,29)]。また、野生型マウスに対して致死量に相当する毒素リポポリサッカライドを同量投与しても PTX3 過剰発現マウスでは、死に至るマウスが有意に少ないことが示されている[2)]。これらのことから、PTX3 は抗炎症作用や心血管保護作用を有することが示唆されている。しかし、ヒトにおいて PTX3 が抗炎症作用や心血管保護作用を示すかについては不明である。肥満者における過剰な脂肪組織の蓄積は炎症を慢性的に増大させ、心血管疾患の罹患率を高める要因になる[3,6,12,13)]。肥満者における血中 PTX3 濃度を検討した報告はいくつかあるが、その見解は一致していない。Osorio-Conles et al. は、肥満と血中 PTX3 濃度の関連性を検討しているが、標準体重者と肥満者の間に有意差はないと報告している[25)]。しかし、各群における男女比率にバラつきがあることや全対象数が少ないという限界点があることから、この先行研究の結果から肥満と血中 PTX3 濃度の関連性を結論づけることはできない。一方、日本人成人を対象としたより大規模な横断研究において BMI 25 kg/m^{2}以上の者における血中 PTX3 濃度は標準体重者に比べて有意に低いことが報告されている[23,33)]。これらの研究から肥満者の血中 PTX3 濃度は低下している可能性が考えられる。しかし、BMI 25 kg/m^{2}以上の者における減量が血中 PTX3 濃度に与える影響は不明であった。本研究では、成人肥満男性が 12 週間の生活習慣改善を行うことにより、血中 PTX3 濃度は有意に増加することを初めて明らかにした。

動脈伸展性は加齢や肥満に伴い低下するが、これは独立した心血管疾患の危険因子とされている[28,32)]。これまでに我々や国内外における多数の研究グループは、中高齢者や肥満者における食事改善や有酸素性運動トレーニングはそれぞれ動脈伸展性を増大させることを明らかにしてきた[14,15,31,34)]。運動は抗炎症作用を有しているとされており[10)]、抗炎症性蛋白質である PTX3 の増加は、このメカニズムに関与している可能性がある。これまでに我々は有酸素性運動トレーニングにより動脈伸展性が増大するメカニズムに血中 PTX3 濃度の増加が関与する可能性があることを標準体重の若年者や中高齢者において明らかにした[16,17)]。しかし、肥満者における生活習慣の改善が血中 PTX3 濃度に与える影響は不明である。本研究により 12 週間の生活習慣改善は、成人肥満男性における血中 PTX3 濃度を増加させるとともに動脈伸展性を増大させることを明らかにした。これまでの横断研究では、肥満と PTX3 の関係についていくつかの相反する報告[1,23,25,33)] があり、肥満と PTX3 の関連性は不明であった。しかし、本研究の介入の結果から成人肥満男性の血中 PTX3 濃度はもともと低下しており、生活習慣改善に伴い血中 PTX3 濃度が増加し、動脈伸展性が増大した可能性がある。

PTX3 は、血管内皮細胞、血管平滑筋細胞、脂肪細胞、線維芽細胞、マクロファージ、好中球、樹状細胞などさまざまな細胞から産生される。本研究では、成人肥満男性の生活習慣改善により血中 PTX3 濃度は増加することを明らかにしたが、主にどの組織から産生された PTX3 蛋白質が血中レベルに反映されているかについては明らかでない。HDL コレステロールは習慣的な有酸素性運動を行うことにより増加する因子であるが、この

因子は血管内皮細胞における PTX3 の産生誘導を行う因子の 1 つでもある[22]。先行研究において、我々は長期間持久性運動トレーニングを行っている若年アスリートの HDL コレステロールは高く、血中 PTX3 濃度と正の相関関係があることを報告した[16]。本研究では、生活習慣改善介入により成人肥満男性における有意な HDL コレステロールの増加を認めた。すなわち、本研究の成人肥満男性における定期的な有酸素性運動トレーニングが HDL コレステロールを増加させることにより血管内皮細胞における PTX3 産生量を増加させた可能性が考えられる。骨格筋もまた、PTX3 を産生する組織の 1 つとされている[7]。現時点では、メカニズムは不明であるが、定期的な有酸素性運動トレーニングが直接、骨格筋における PTX3 産生を促進した可能性もある。更に、脂肪組織の減少により、血中 PTX3 濃度が増加した可能性もある。脂肪組織の増加に伴い、脂肪における PTX3 遺伝子発現量は増加することが明らかにされている[1,25]が、肥満者の PTX3 蛋白質産生量は低下する。Jansen et al. and Osorio-Conles et al.[8,25] は、肥満に伴う代謝変化により、PTX3 蛋白質の分解作用が亢進される可能性を示している。すなわち、肥満者の減量に伴い、脂肪組織における PTX3 蛋白質の分解亢進を抑制し、血中における PTX3 濃度を増加させたのかもしれない。しかし、肥満者の減量に伴い血中 PTX3 濃度が増加するメカニズムの詳細は、今後更なる検討が必要である。以上のことから、12 週間の生活習慣改善により成人肥満男性の血中 PTX3 濃度が増加したことは、さまざまな細胞から産生される PTX3 を反映した結果である可能性が高い。

総　　括

本研究は、31～63 歳の成人肥満男性における生活習慣の改善（食事改善と有酸素性運動トレーニング）により、血中 PTX3 濃度が増加するとともに中心動脈伸展性は増大することを明らかにした。これらのことから、肥満者における生活習慣の改善により中心動脈伸展性が増大する機序の一部に血中 PTX3 濃度の増加が関与する可能性を示唆した。

謝　　辞

本研究を実施するにあたり、ご協力いただきました参加者の皆様、共同研究者の皆様に厚くお礼申し上げます。更に、食事教室や運動教室などの運営において多大なるご尽力をいただきました筑波大学の田中研究室と前田研究室の皆様に重ねて厚くお礼申し上げます。また、本研究を遂行するにあたり、多大なる助成を賜りました公益財団法人明治安田厚生事業団に深く感謝申し上げます。

参 考 文 献

1）Alberti L, Gilardini L, Zulian A, Micheletto G, Peri G, Doni A, Mantovani A, Invitti C（2009）: Expression of long pentraxin PTX 3 in human adipose tissue and its relation with cardiovascular risk factors. Atherosclerosis, **202**, 455-460.

2）Dias AM, Goodman AR, Dos Santos JL, Gomes RN, Altmeyer A, Bozza PT, de Fatima Horta M, Vilcek J, Reis LF（2001）: TSG-14 transgenic mice have improved survival to endotoxemia and to CLP-induced sepsis. J Leukoc Biol, **69**, 928-936.

3）Ferrante AW（2007）: Obesity-induced inflammation: a metabolic dialougue in the language of inflammation. J Intern Med, **262**, 408-414.

4）Hodes RJ, Lakatta EG, McNeil CT（1995）: Another modifiable risk factor for cardiovascular disease? Some evidence points to arterial stiffness. J Am Geriatr Soc, **43**, 581-582.

5）Hollan I, Bottazzi B, Cuccovillo I, Førre ØT, Mikkelsen K, Saatvedt K, Almdahl SM, Mantovani A, Meroni PL（2010）: Increased levels of serum pentraxin 3, a novel cardiovascular biomarker, in patients with inflammatory rheumatic disease. Arthritis Care Res, **62**, 378-385.

6）Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP（1983）: Obesity as an indipendent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of partecipants in the framingham heart study. Circulation, **67**, 968-977.

7）Introna M, Alles VV, Castellano M, Picardi G, De Gioia L, Bottazzai B, Peri G, Breviario F, Salmona M, De Gregorio L, Dragani TA, Srinivasan N, Blundell TL, Hamilton TA, Mantovani A（1996）: Cloning of mouse ptx3, a new member of the pentraxin gene family expressed at extrahepatic sites. Blood, **87**, 1862-1872.

8）Jensen MD, Haymond MW（1991）: Protein metabolism in obesity: effects of body fat distribution and hyperinsulinemia on leucine turnover. Am J Clin Nutr, **53**, 172-176.

9）香川芳子（2002）: 五訂版 食品 80 キロカロリーガイドブック．女子栄養大学出版部，東京.

10）Kasapis C, Thompson PD（2005）: The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers: a systematic review. J Am Coll Cardiol, **45**, 1563-

1569.

11）Mäki-Petäjä KM, Hall FC, Booth AD, Wallace SM, Yasmin, Bearcroft PW, Harish S, Furlong A, McEniery CM, Brown J, Wilkinson IB（2006）: Rheumatoid arthritis is associated with increased aortic pulse-wave velocity, which is reduced by anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. Circulation, **114**, 1185-1192.

12）Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Rosner B, Monson RR, Speizer FE, Hennekens CH（1990）: A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. N Engl J Med, **322**, 882-889.

13）McGee DL（2005）: Body mass index and mortality: a meta-analysis based on person-level data from twenty-six observational studies. Ann Epidemiol, **15**, 87-97.

14）Miyaki A, Maeda S, Yoshizawa M, Misono M, Saito Y, Sasai H, Endo T, Nakata Y, Tanaka K, Ajisaka R（2009）: Effect of weight reduction with dietary intervention on arterial distensibility and endothelial function in obese men. Angiology, **60**, 351-357.

15）Miyaki A, Maeda S, Yoshizawa M, Misono M, Saito Y, Sasai H, Kim MK, Nakata Y, Tanaka K, Ajisaka R（2009）: Effect of habitual aerobic exercise on body weight and arterial function in overweight and obese men. Am J Cardiol, **104**, 823-828.

16）Miyaki A, Maeda S, Otsuki T, Ajisaka R（2011）: Plasma pentraxin 3 concentration increases in endurance-trained men. Med Sci Sports Exerc, **43**, 12-17.

17）Miyaki A, Maeda S, Choi Y, Akazawa N, Tanabe Y, Ajisaka R（2012）: Habitual aerobic exercise increases plasma pentraxin 3 levels in middle-aged and elderly women. Appl Physiol Nutr Metab, **37**, 907-911.

18）Muller B, Peri G, Doni A, Torri V, Landmann R, Bottazzi B, Mantovani A（2001）: Circulating levels of the long pentraxin PTX3 correlate with severity of infection in critically ill patients. Crit Care Med, **29**, 1404-1407.

19）Nara M, Kanda T, Tsukui S, Inukai T, Shimomura Y, Inoue S, Kobayashi I（1999）: Running exercise increases tumor necrosis factor-alpha secreting from mesenteric fat in insulin- resistant rats. Life Sci, **65**, 237-244.

20）Nishitani N, Sakakibara H, Akiyama I（2009）: Eating behavior related to obesity and job stress in male Japanese workers. Nutrition, **25**, 45-50.

21）Norata GD, Marchesi P, Krishna V, Venu P, Pasqualini F, Anselmo A, Moalli F, Pizzitola I, Garlanda C, Mantovani A, Catapano AL（2009）: Deficiency of the long pentraxin PTX3 promotes vascular inflammation and atherosclerosis. Circulation, **120**, 699-708.

22）Norata GD, Marchesi P, Pirillo A, Uboldi P, Chiesa G, Maina V, Garlanda C, Mantovani A, Catapano AL（2008）: Long pentraxin 3, a key component of innate immunity, is modulated by high-density lipoproteins in endothelial cells. Arterioscler Thromb Vasc Biol, **28**, 925-931.

23）Ogawa T, Kawano Y, Imamura T, Kawakita K, Sagara M, Matsuo T, Kakitsubata Y, Ishikawa T, Kitamura K, Hatakeyama K, Asada Y, Kodama T（2010）: Reciprocal contribution of pentraxin 3 and C reactive protein to obesity and metabolic syndrome. Obesity, **18**, 1871-1874.

24）Ohbayashi H, Miyazawa C, Miyamoto K, Sagara M, Yamashita T（2009）: Pivastatin improves plasma pentraxin 3 and arterial stiffness in atherosclerotic patients with hypercholesteromia. J Atheroscler Thromb, **16**, 490-500.

25）Osorio-Conles O, Guitart M, Chacón MR, Maymo-Masip E, Moreno-Navarrete JM, Montori-Grau M, Näf S, Fernandez-Real JM, Vendrell J, Gómez-Foix AM（2011）: Plasma PTX3 protein levels inversely correlate with insulin secretion and obesity, while visceral adipose tissue PTX3 gene expression is increased in obesity. Am J Physiol, **301**, E1254-E1261.

26）Rolph MS, Zimmer S, Bottazzi B, Garlanda C, Mantovani A, Hansson GK（2002）: Production of the long pentraxin PTX3 in advanced atherosclerotic plaques. Arterioscler Thromb Vasc Biol, **22**, e10-e14.

27）Ross R（1993）: The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. Nature, **362**, 801-809.

28）Safar ME, London GM（2000）: Therapeutic studies and arterial stiffness in hypertension: recommendations of the European Society of Hypertension. The Clinical Committee of Arterial Structure and Function. Working Group on Vascular Structure and Function of the European Society of Hypertension. J Hypertens, **18**, 1527-1535.

29）Salio M, Chimenti S, De Angelis N, Molla F, Maina V, Nebuloni M, Pasqualini F, Latini R, Garlanda C, Mantovani A（2008）: Cardioprotective function of the long pentraxin PTX3 in acute myocardial infarction. Circulation, **117**, 1055-1064.

30）Suzuki S, Takeishi Y, Niizeki T, Koyama Y, Kitahara T, Sasaki T, Sagara M, Kubota I（2008）: Pentraxin 3, a new marker for vascular inflammation, predicts adverse clinical outcomes in patients with heart failure. Am Heart J, **155**, 75-81.

31）Tanaka H, Dinenno FA, Monahan KD, Clevenger CM, DeSouza CA, Seals DR（2000）: Aging, habitual exercise, and dynamic arterial compliance. Circulation, **102**, 1270-1275.

32）Wildman RP, Mackey RH, Bostom A, Thompson T, Sutton-Tyrrell K（2003）: Measures of obesity are associated with vascular stiffness in young and older adults. Hypertension, **42**, 468-473.

33）Yamasaki K, Kurimura M, Kasai T, Sagara M, Kodama T, Inoue K（2009）: Determination of physiological plasma

pentraxin 3（PTX3）levels in healthy populations. Clin Chem Lab Med, **47**, 471-477.

34）Yoshizawa M, Maeda S, Miyaki A, Misono M, Choi Y, Shimojo N, Ajisaka R, Tanaka H（2009）: Additive beneficial effects of lactotripeptides and aerobic exercise on arterial compliance in postmenopausal women. Am J Physiol, **297**, H1899-H1903.

第 28 回健康医科学研究助成論文集
平成 23 年度 *pp*.121～130（2013.3）

加齢にともなう筋力低下の神経的要因を評価する新たな試み

渡 邊 航 平* 神 﨑 素 樹** 森 谷 敏 夫**

ASSESSMENT OF NEURAL FACTOR FOR AGE-RELATED MUSCLE WEAKNESS

Kohei Watanabe, Motoki Kouzaki, and Toshio Moritani

SUMMARY

Aim: The aim of this study was to attempt to test the neural factors for age-related muscle weakness using the advanced multi-channel surface electromyography（SEMG）technique. For this purpose, we compared spatial SEMG potential distribution during force production among the elderly individuals with different maximal force and similar muscle thickness.

Methods: Thirty-four elderly volunteers（72.8 ± 5.9［61-85］years）performed ramp submaximal contraction during isometric knee extension from 0% to 65% of maximal voluntary contraction. During contraction, multi-channel SEMG was recorded from the vastus lateralis muscle by means of 64 electrodes. To evaluate alteration in pattern and heterogeneity in spatial SEMG potential distribution, correlation coefficients with initial torque level and modified entropy were calculated from multi-channel SEMG at 5% force increment. The subjects with low, middle, and high values in differences between the predictive maximal voluntary force which is estimated from muscle thickness and actual maximal voluntary force were categorized into L, M, and H groups. Multi-channel SEMG variables were compared among the groups.

Results: There were no significant difference among the groups in multi-channel SEMG variables, i.e. correlation coefficients with initial torque level and modified entropy at each force level.

Discussion: From our results, we estimated that spatial SEMG potential distribution doesn't reflect the age-related alteration in neuromuscular function with muscle weakness and the difference in spatial SEMG potential distribution between elderly and young individuals（Watanabe et al. 2012）may reflect the age-related dysfunctions in morphological and other factors.

Key words: multi-channel surface electromyography, knee extensor, vastus lateralis.

緒　　言

加齢にともなう筋力低下は、身体活動量の低下を誘発し、日常生活活動にも支障を及ぼす。近年では、高齢者において膝関節伸展運動の最大随意筋力が将来の重度機能障害の発症率と密接に関係していることも報告されている[16]。このような背景から、高齢者であっても、心身ともに健康な生活を送るためには、筋力低下への対抗措置となる運動療法やトレーニングが必要であると考えられる。

最大随意筋力の主な決定因子は、筋量すなわち“形態的要因”とその収縮を賦活させる過程である“神経的要因”に大別される[18]。これらの要因

* 中京大学国際教養学部 School of International Liberal Studies, Chukyo University, Nagoya, Japan.
** 京都大学大学院人間・環境学研究科 Graduate School of Human and Environmental Studies, Kyoto University, Kyoto, Japan.

を分離して評価することは、加齢にともなう筋力低下のメカニズムを明らかにすることや、効果的かつ安全な運動療法の考案、トレーニング効果の評価にとって非常に重要であると考えられる。形態的要因に関しては、磁気共鳴画像法（magnetic resonance imaging; MRI）などの医用画像技術を用いた筋量の測定が行われている[1,7]。一方、神経的要因に関しては、形態的要因の評価に用いられるようなゴールデンスタンダードな手法は確立されておらず、加齢にともなう変化についても不明な点が多い。骨格筋で発揮される張力の大きさは、動員される運動単位の数とそれらの興奮性（発火頻度）に依存する。したがって、筋力発揮に対する神経的要因とは運動単位の活動特性のことを指し、多くの研究が加齢による運動単位の活動特性の変化を評価する試みを行ってきた[12,20]。しかしながら、これらの研究の多くでは、筋内に直接電極を挿入して筋電図を記録する筋内筋電図法が用いられており、侵襲的であるためスタンダードな手法として多くの対象者へ応用することは難しい。また、1つの筋内の非常に限られた範囲から筋電図を記録するため、1つの筋を構成する数百個の運動単位のなかから数個の運動単位のみが解析対象となる。すなわち、これまでの先行研究で得られてきた運動単位の活動特性に関する知見は、筋内のごく一部の情報を反映するものであり、検討の余地が多く残っていると考えられる。これらの方法論的制約は、加齢にともなう神経的要因の変化が十分に明らかにされていない原因の1つであるといえる。

近年、60〜120 個程度の複数の表面電極を使用する多チャンネル表面筋電図法という手法を用いて、同一筋内における筋電図の分布パターンから運動単位の動員様式を推測する試みが行われている[4,8,9,17]。これらの先行研究では、発揮筋力の増減や疲労にともなって同一筋内における筋電図振幅値の分布が変化することを見いだしている。この現象は異なる種類の運動単位に支配された筋線維群が同一筋内において不均一かつ局所的に配列されているという解剖学的特徴[14,15,22]によって説明づけられ、同一筋内の筋電図分布パターンの変化から運動単位の動員様式を推測できる可能性が示されている[9-11,21]。

我々は、この手法を用いて、加齢にともなう運動単位の動員様式の変化を評価する試みを行った[25]。この研究では、発揮筋力を増加させた際に外側広筋から記録した多チャンネル表面筋電図の分布パターンの変化を若齢者と高齢者との間で比較した。その結果、両群とも発揮筋力の増加にともなって筋電図分布パターンが運動開始時と比較して変化したが、若齢者ではより大きな変化が観察された。また、同一筋内における筋電図分布の不均一性も評価し、高齢者では若齢者と比較して発揮筋力の増加にともなう不均一性の増加が小さいという特徴を見いだした。これらの研究結果は、限られた数の運動単位[19]を利用して筋力を増加させるという高齢者特有の運動単位の動員様式の存在を示唆するものであった。一方、同じ種類の運動単位に支配された筋線維群がグループ化して筋内に存在するという加齢にともなう形態的変化[3,13,14,22,23]も、運動単位の動員様式に影響を及ぼし、高齢者特有の筋電図分布パターンを生じさせていた可能性も考えられた。以上のことから、多チャンネル表面筋電図法を用いた評価方法は、加齢にともなう筋力低下に関連した神経的要因の変化を評価できる可能性があり、筋力発揮における神経的要因の貢献を評価するための新たなスタンダードな手法となるかもしれないと我々は考えた。しかしながら、我々の先行研究でみられた高齢者と若齢者との間での多チャンネル表面筋電図のパターンの違いが、加齢にともなう筋力低下に関連した神経的要因の変化に起因するのか否かは、明らかでない。

そこで本研究では、高齢者を対象として、形態的要因を統制した条件下において、最大随意筋力の異なる群間で表面筋電図の分布パターンを比較し、加齢による筋力低下における神経的要因を新たな手法を用いて評価することを目的とした。形態的要因を統制した条件下において、最大随意筋力が高い高齢者は、この値が低い高齢者と比較して、多チャンネル表面筋電図の分布パターンの変化が異なるとともに若齢者により類似したパターンを有すると仮説を立てた。この仮説を支持する結果が得られた場合、多チャンネル表面筋電図法

を用いた筋電図分布パターンの解析は、加齢にともなう筋力低下における神経的要因の変化を評価する新たな手法になると考えた。

方　　法

A．被験者

高齢者 34 名（男性 27 名，女性 7 名，72.8 ± 5.9［61～85］歳）を対象とした。被験者は、口頭および書面による測定内容の説明を受けた後に同意書に署名した。本研究の内容は京都大学大学院人間・環境学研究科の倫理委員会の審査を受けた（承認番号：22-H-27）。

B．実験デザイン

被験者は、等尺性膝関節伸展運動において最大随意筋力発揮および最大下筋力での漸増的筋力発揮を行った。漸増的筋力発揮中、外側広筋より多チャンネル表面筋電図を記録した。

等尺性膝関節伸展運動は、張力計（LU-100KSE, 共和電業）が搭載された筋力測定器を用いて実施した。運動中の股関節と膝関節は 90 度（内角）に維持し、脛骨の遠位部（足首の少し上）に張力計が接続されたパッドを固定した（図 1 ）。最大随意筋力発揮は、 2 ～ 3 秒をかけて筋力を徐々に増加させ、最大随意筋力に達した後 2 秒間維持するように指示した。被験者は験者とともに 1 秒ごとに数を数えながら最大随意筋力発揮を行った[24-26]。最大随意筋力発揮は 2 回実施し、試行間には 2 分以上の休息を設けた。 2 回の施行のうち高い値を最大随意筋力とした。膝関節中心と足首のパッドまでの距離から、膝関節周りのモーメントアームを計測し、得られた筋力の値とモーメントアームとの積から膝関節伸展トルクを算出した。最大随意筋力の測定から 10 分以上後に、漸増的筋力発揮の課題を実施した。この運動課題は、ランプ状に発揮筋力を増加させていくものであり、被験者はモニタに示された目標値（最大随意筋力の 10% / 1 秒）に、発揮筋力の値を合致させるように筋力を発揮した。

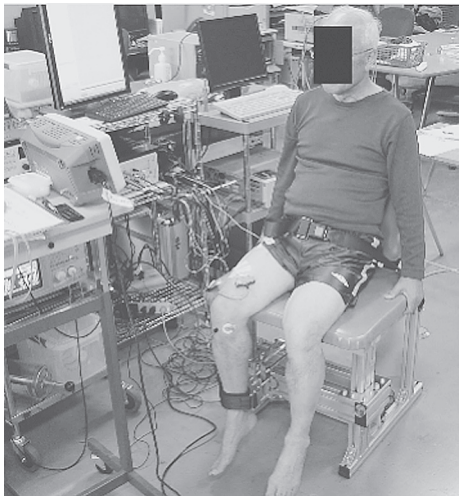

図 1 ．測定の様子
Fig.1. Experimental setting.
Subjects sat on the dynamometer mounted force transducer and performed isometric knee extension exercise.

C．筋電図計測

64 個の表面電極が 2 次元平面上に配列された特殊な電極シート（ELSCH064R3S, OT Bioelectronica, Torino, Italy）（図 2 ）を用いて、多チャンネル表面筋電図を外側広筋から記録した。電極シートには直径 1 mm の円形の電極が電極間距離 8 mm で 13 列× 5 個（角に位置する 1 個の電極は配列されていないので計 64 個）配列されている。電極を貼付する前、皮膚処理として剃毛およびアルコール綿での皮脂の除去を行った。外側広筋における基準線を設定するため、大転子点と膝蓋骨外側上縁とを結ぶ線分を皮膚上に記した。電極シートの長辺と基準線が平行かつ電極中心が基準線との中点と一致するように電極シートを両面シールによって貼付した。また、欠落している 1 つの電極の位置が近位部に位置するようにした。基準電極は腸骨陵に貼付した。

単極誘導によって記録された筋電図信号は 1000 倍に増幅され、サンプリング周波数 2048 Hz でデジタル信号として記録された（EMG-USB, OT Bioelectronica）。張力計からの信号も筋電図信号と同期して記録された。筋電図信号は解析ソフト（MATLAB 7, MathWorks GK, Tokyo, Japan）においてバンドパスフィルターによって平滑化された後、電極シートの長辺に沿って隣接する電極から記録された 2 つの単極誘導筋電図を用いて、計 59 個（(13 − 1)* 5 − 1 ）の双極誘導筋電図信号を算出した（図 2 ）。最大随意筋力の 20% から 65% までの間の 5 % ごとの時点における前後 0.5 秒間（計 1 秒間）の筋電図信号を分析に用いた。分析対象となった筋電図信号から以下の式[2] を用

いて、振幅値の大小を評価する指標である root mean square（RMS）の値を算出した。

$$rms\{m(t)\} = \left(\frac{1}{T}\int_t^{t+T} m^2(t)\,dt\right)^{1/2}$$

t、T、m は、それぞれ分析開始時間、分析時間（1 秒）、t の時点における表面筋電図の振幅値である。

電極シート内における RMS の分布を定量化するため、本研究ではパターン変化と不均一性を定量的に評価した。パターン変化は、最大随意筋力の 20% の時点と 25% 以降の各時点における同じチャンネルの RMS を用いて相関係数を算出した。

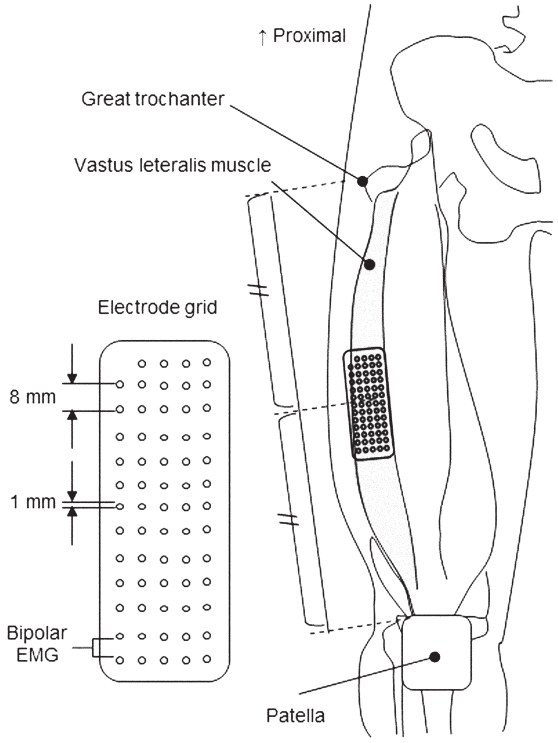

図 2．多チャンネル表面筋電図の電極と電極貼付位置
Fig.2. Electrode grid for multi-channel surface electromyography and electrode location.
Multi-channel surface electromyography were detected from the vastus lateralis（VL）muscle with a semi-disposable adhesive grid of 64 electrodes. The grid is made of 13 rows and 5 columns of electrodes（1 mm diameter, 8 mm inter-electrode distance in both directions）with one missing electrode at the upper left corner. The center of electrode grid was placed at mid-point of the line between the head of great trochanter and inferior lateral edge of patella. The rows of electrodes were placed along the longitudinal axis of VL muscle such as the line between the head of great trochanter and inferior lateral edge of patella. The position of missing electrode was located at proximal side of longitudinal axis of VL muscle. Fifty-nine bipolar surface EMG signals along the rows were made from 64 electrodes.

パターン変化が大きいほど、相関係数の値は低下する。不均一性の評価には先行研究で提案されている以下の式を用いて、modified entropy という指標を算出した[4]。

$$E = -\sum_{i=1}^{59} p\,(i)^2 \log_2 p\,(i)^2$$

$p(i)$ はチャンネル i における RMS の 2 乗値を全 59 チャンネルにおける RMS の 2 乗値の総計で除した値である。すなわち、$p(i)^2$ は各チャンネルの相対的な強度を意味しており、不均一性が高いほど値は低下する特性を有する。

これらの多チャンネル表面筋電図の記録および解析方法は、我々の先行研究で用いた方法に従った[25,26]。

D．筋厚計測

筋電図電極を貼付する前、電極中心位置において超音波画像装置（SSD-900, ALOKA, Tokyo, Japan）を用いて縦断画像を撮像した。得られた超音波画像から画像の中央部における皮下脂肪と外側広筋、外側広筋と中間広筋との境界を同定し、皮下脂肪厚と外側広筋の筋厚を計測した[25,26]。

E．分析および統計処理

各被験者における最大随意膝関節伸展トルクは、体重で除すことによって標準化した（MVC/BW）[16]。本研究において、筋厚と MVC/BW との間に有意な相関関係（r = 0.517, $P < 0.001$）が観察された（図 3 ）。このことは、形態的要因が最大筋力の重要な決定因子の 1 つであること[7] を支持する結果である。本研究では、形態的要因を統制するため、筋厚と MVC/BW との間で回帰式を作成し、各被験者において、回帰式を用いて筋厚から推定した MVC/BW と実測値の MVC/BW との間の残差を算出した。残差の値が、正の値の被験者では、筋厚から推測される MVC/BW より大きな MVC/BW を有するということとなる。全被験者の残差の値が正規分布することを確認した後（$P = 0.536$, Shapiro-Wilk 検定）、33.3 および 66.6 パーセンタイルの値を用いて被験者を残差の高い群（H 群）、中間の群（M 群）、低い群（L 群）の 3 群に分けた（表 1 ）。これらの群間で、全チャンネルの平均 RMS、相関係数、modified entropy を比較した。各発揮筋力において Kruskal-Wallis

検定を用いて群による値の違いが存在するか調べた後、Man-Whitney の検定を用いてどの群間に有意な差があるかを調べた。なお、Man-Whitney の検定については、比較の繰り返し回数 3 で除した有意水準（0.017 = 0.05 / 3 ）を採用した（Bonferroni の修正）。

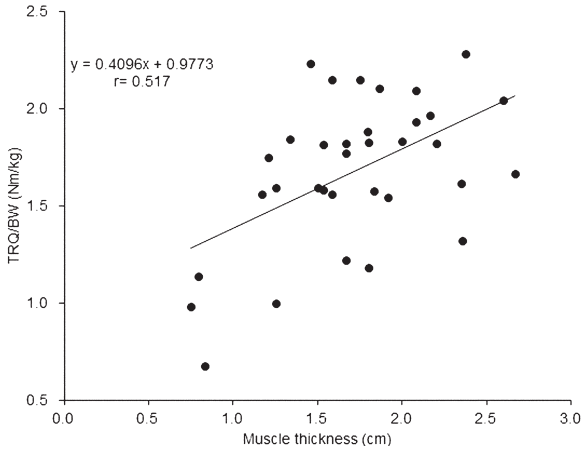

図 3．筋厚と体重当たりの最大随意膝関節伸展筋力との関係

Fig.3. Relationship between muscle thickness and knee extension joint torque relative to body weight during maximal voluntary contraction（TRQ/BW）.

The regression equation was obtained using these two variables. Differences between the predictive value estimated from muscle thickness using the regression equation and actual value in TRQ/BW for individual subjects were used for grouping of subjects into three groups.

結　　果

図 4 は被験者 2 名の各発揮筋力での多チャンネル表面筋電図の RMS をグレースケールに変換したデータの典型例である。発揮筋力の増加にともなって、各チャンネルの RMS は増加するが、その増加パターンは部位によって異なることが両者のデータから確認できる。被験者 N では最大随意筋力の 20% から 65% に至るまで筋の遠位部において高い RMS が観察され、電極全体の RMS 分布は相対的に変化していない。このことは、相関係数が発揮筋力の増加にともなって、あまり変化していないことに反映されている。一方、被験者 F では、最大随意筋力の 20% の時点で部位による RMS の差はあまりみられないが、発揮筋力の増加にともなって RMS が顕著に高くなる部位が現れ始めた。そのため、RMS 分布は相対的に変化しており、相関係数が発揮筋力の増加にともなって低下している。また、被験者 N は被験者 F と比較して RMS 分布の部位差が大きく、被験者 N における低値の modified entropy に反映されている。

図 5 は、各群における全チャンネルの平均 RMS を示している。各群とも発揮筋力の増加にともなって RMS の値が増加するが、群間で有意な差はみられなかった。

表 1．各グループにおける被験者の特性

Table1. Characteristics of subjects for three groups.

	L group	M group	H group	
Age（year）	72.5 ± 6.6	75.0 ± 4.7	70.3 ± 5.6	
n	11（M8, F3）	11（M10, F1）	12（M9, F3）	
Height（cm）	154.4 ± 20.6	163.7 ± 7.9	160.5 ± 9.6	a, b
Body weight（kg）	58.4 ± 10.1	60.8 ± 10.4	53.7 ± 10.9	
MVC（Nm）	80.0 ± 30.3	105.4 ± 24.9	107.1 ± 27.7	
MVC/BW（Nm/kg）	1.3 ± 0.4	1.7 ± 0.3	1.3 ± 0.4	
Difference between the predictive and actual TRQ/BW（Nm/kg）	−0.36 ± 0.18（−0.65～−0.07）	0.06 ± 0.08（−0.05～0.18）	0.36 ± 0.16（0.19～0.71）	a, b, c
Muscle thickness（mm）	17.8 ± 6.2	17.3 ± 4.9	16.5 ± 3.5	
Subcutaneous tissue thickness（mm）	2.3 ± 6.2	1.0 ± 1.0	2.4 ± 1.6	

The subjects with low, middle, and high values in differences between the predictive and actual values for TRQ/BW were categorized into L, M, and H groups. TRQ/BW: knee extension joint torque relative to body weight during maximal voluntary contraction, MVC; maximal voluntary contraction.

a : $P < 0.05$ L and M groups, b : $P < 0.05$ L and H groups, c : $P < 0.05$ M and H groups.

Values are means and standard deviations.

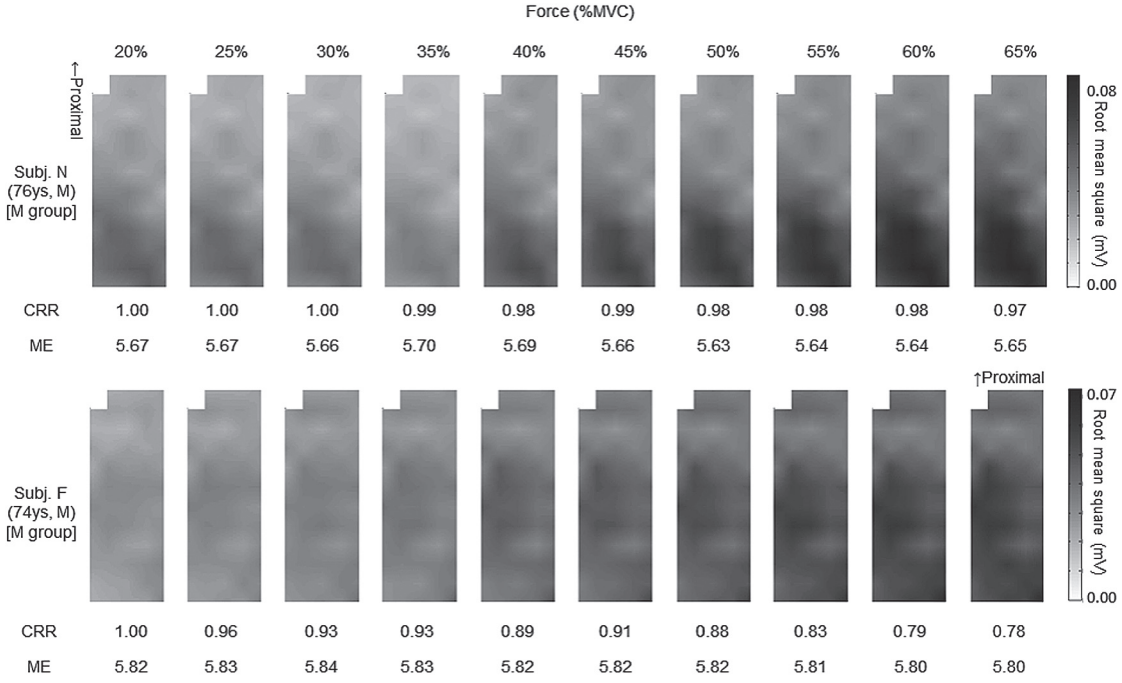

図 4．表面筋電図 root mean square 分布パターンの典型例

Fig.4. Representative root mean square values for all channels shown as gray scale map.

In subject N, higher root mean square values were seen at distal part from 20% MVC to 65% MVC and distribution pattern of root mean square values were not altered with increase in exerted force. This is reflected as unaltered CRR values. In subject F, while there were uniform pattern in root mean square distribution at 20% MVC, increases in root mean square at some parts were shown with increase in force level. This pattern was quantified as decrease in CRR with force intensity and higher values in ME. MVC; maximal voluntary contraction, CRR: correlation coefficient values calculated with respect to 20% of MVC, ME; modified entropy.

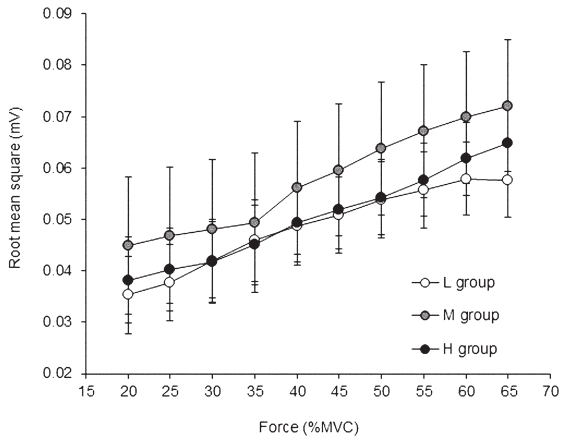

図 5．各群における全チャンネルの平均 root mean square

Fig.5. Mean root mean square value across all channels for three groups.

The subjects with low, middle, and high values in differences between the predictive and actual values for TRQ/BW were categorized into L, M, and H groups. TRQ/BW: knee extension joint torque relative to body weight during maximal voluntary contraction.

Values are means and standard errors.

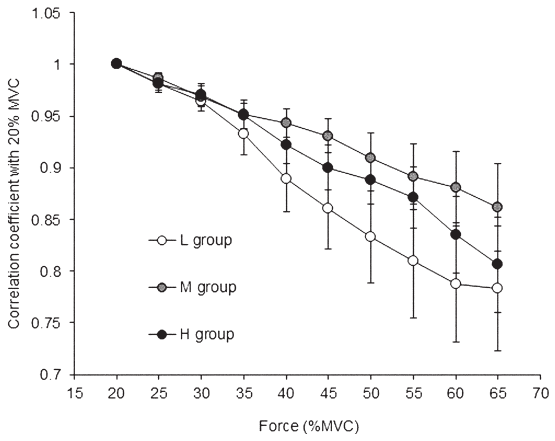

図 6．各群における相関係数

Fig.6. Correlation coefficient values calculated with respect to 20% of MVC for three groups.

The subjects with low, middle, and high values in differences between the predictive and actual values for TRQ/BW were categorized into L, M, and H groups. TRQ/BW: knee extension joint torque relative to body weight during maximal voluntary contraction, MVC; maximal voluntary contraction.

Values are means and standard errors.

図 6 は、各群における相関係数の結果である。発揮筋力の増加にともなって、すべての群の値が低下しており、各発揮筋力の時点において群間で有意な差はなかった。統計学的に有意な差はなかったものの、L 群の値が最大随意筋力の 40％から 60％ の時点で他の群の値と比較して、低い

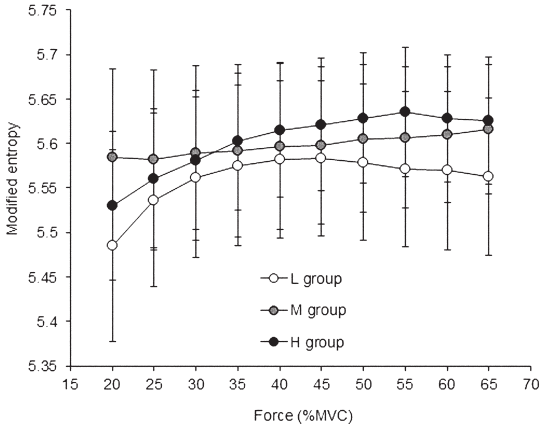

図 7．各群における modified entropy

Fig.7. Modified entropy calculated from root mean square values in multi-channel surface electromyography for three groups.

The subjects with low, middle, and high values in differences between the predictive and actual values for TRQ/BW were categorized into L, M, and H groups. TRQ/BW: knee extension joint torque relative to body weight during maximal voluntary contraction, MVC; maximal voluntary contraction.

Values are means and standard errors.

傾向が観察された。

図 7 は、各群の modified entropy を示している。L 群と H 群は最大随意筋力の 20% から 40% の時点の間で増加し、それ以降は値を維持していたが、M 群では一定の値を維持するパターンを示していた。各発揮筋力の時点において、群間で有意な差はみられなかった。

考　　察

我々の先行研究では、高齢者と若齢者との間で多チャンネル表面筋電図法によって評価される筋電図分布パターンの違いが観察されており、これは加齢にともなう神経的要因の変化によるものであると考察した[25]。一方、このような高齢者と若齢者との間での多チャンネル表面筋電図の応答の違いは、加齢にともなう筋力低下に関連した神経的要因の変化に起因するか否かは明らかではなかった。本研究では、この点を明らかにするため、高齢者を対象として、筋厚に差がなく最大随意筋力が異なる群間で筋電図分布パターンの比較を行った。その結果、筋電図分布パターンに最大随意筋力の異なる群間で統計学的に有意な違いは見いだされなかった。この結果は、我々の先行研究で見いだされた高齢者と若齢者との間での筋電図分布パターンの違いは、加齢にともなう筋力低下に関連した神経的要因の変化に起因するものではない可能性を示すものである。

電極シート内における全チャンネルの平均 RMS はすべての群で発揮筋力の増加にともなって増加した。このことは、発揮筋力の増加にともなって新たな運動単位が動員され、既に動員されている運動単位の発火頻度が増加する様相を反映している[5,6]。本研究で対象とした高齢者には、加齢性筋萎縮がかなり進行していると推測される者も含まれていたが、発揮筋力の増加に対する RMS の増加パターンから、解析可能な表面筋電図が記録できていると判断した。各発揮筋力の時点において、平均 RMS に群間で有意な差はなかった（図 5，$P > 0.05$）。高齢者と若齢者を比較した我々の先行研究では高齢者の RMS は若齢者の RMS と比較して顕著に低い値であった[25]。このことは若齢者が有意に大きな筋厚を有していたことに起因すると考察した。本研究では、群間で筋厚を統制していたため群間で類似した RMS の値が得られたと考えられる。

発揮筋力の増加にともなう RMS の分布パターンの変化を、最大随意筋力の 20% の時点と各時間帯における各チャンネルの RMS を用いた相関係数によって評価した。我々の先行研究[25] と同様に、本研究においても発揮筋力の増加にともなった相関係数の低下がすべての群でみられた（図 6）。このことは、発揮筋力の増加にともなって RMS の分布パターンが変化していることを示しており、電極内の異なる部位に位置している異なる種類の運動単位に支配された筋線維群が新たに活動を始めている様相を反映していると考えられる[7-9,17]。我々の先行研究では[25]、この発揮筋力の増加にともなう相関係数の低下が若齢者と比較して高齢者で小さかったという特徴が観察された。本研究では H 群において、より若齢者に類似したパターンを示すと推測していたが、そのような結果はみられず、群間に統計学的な有意差は観察されなかった（図 6）。つまり、最大随意筋力の異なる高齢者間では、運動単位の動員様式の顕著な違いはないことが示唆された。

電極シート内における RMS の不均一性も

modified entropy という指標を用いて評価し[4]、群間での比較を行った。我々の先行研究では[25]、発揮筋力の増加にともなって若齢者の modified entropy が低下する一方、高齢者の modified entropy は変化しないという結果が得られている。つまり、若齢者では発揮筋力の増加にともなって電極シート内における RMS の不均一性が増加しており、高齢者ではそのような不均一性の増加は小さいということを意味する。このことは、速筋線維を支配する運動単位数の低下、神経支配の増加、速筋線維から遅筋線維への移行やそれにともなう同タイプの筋線維群の群化現象といった加齢に関連した形態的変化[3,13,14,22,23] が強く貢献すると推測される。本研究では、先行研究[25] における高齢者群と類似したパターンを示したが、L 群および H 群では低強度から中強度の発揮筋力の時点に modified entropy が増加するというパターンであった。しかしながら、相関係数と同様に modified entropy についても各発揮筋力の時点において群間で統計学的に有意な差は認められなかった（図 7）。したがって、最大随意筋力が異なる高齢者群であっても上述したような形態的変化は同じように生じている可能性が考えられた。一方、筋内筋電図法を用いて若齢者、高齢者、高齢陸上競技選手（マスターズ）における前脛骨筋の運動単位数を計測した Power et al.[19] の研究では、高齢者の運動単位数は、若齢者と高齢陸上競技選手と比較して有意に少なく、若齢者と高齢陸上競技選手との間では運動単位数に有意な差はないことを報告している。この研究は、運動単位数の低下のような加齢にともなう形態的変化が日常的な高強度の身体活動によって抑制できることを示唆している。以上のことから、高齢陸上競技選手では運動単位の動員様式も、一般の高齢者とは異なることが推測される。したがって、高齢陸上競技選手のように日常的に高強度の運動を実施している高齢者と一般の高齢者との間では、高齢者と若齢者との間で観察されたような筋電図分布パターンの違いがみられるかもしれない。本研究の対象となった高齢者には日常的に高強度の運動を実施している者は含まれていなかった。このことは、最大随意筋力が異なる高齢者の群間であっても筋電図分布パターンの違いが検出されなかった原因の 1 つであったと考えられる。

本研究では、発揮筋力の増加にともなう多チャンネル表面筋電図の分布パターンを評価した相関係数と modified entropy という 2 つの指標ともに、群間で統計学的に有意な差はみられなかった（図 6，7）。したがって、多チャンネル表面筋電図法によって推測される運動単位の動員様式は群間で差がないと考察した。一方、統計学的な有意差はないものの、L 群において、相関係数が中強度から高強度の発揮筋力において他の 2 群と比較して低い値を示す傾向がみられ（図 6）、modified entropy が高強度の発揮筋力の時点で他の 2 群と比較して低い値を示す傾向があった（図 7）。このような相関係数および modified entropy のパターンは、若齢者でみられるパターンに類似しており[25]、我々の仮説とは逆の結果であった。つまり、筋力が低い群では、多チャンネル表面筋電図法で評価した運動単位の動員様式が、より若齢者に類似する傾向にあった。筋力が低い者はそれを補償するために特異的な運動単位の動員様式を獲得しているのかもしれない。

合計 34 名の高齢者を対象とした本研究では、多チャンネル表面筋電図法によって評価される指標に大きな個人間差がみられた。例えば、我々の先行研究の対象者である 13 名の高齢者では、最大随意筋力の 65% の時点の相関係数の全被験者での標準偏差が 0.07 であったのに対し[25]、本研究では 0.17 であった。このような個人間差がどのような要因に関連したものなのか詳細に検討することは、多チャンネル表面筋電図法を筋力発揮における“神経的要因”の新たな評価指標として応用していくうえで非常に重要な過程であると考えられる。今後、本研究で着目した筋力や筋厚といった指標以外にも年齢や運動習慣といった項目との関連についても検証していきたい。

総　　括

本研究では、高齢者を対象として、形態的要因を統制した条件下において最大随意筋力の異なる群間で表面筋電図の分布パターンを比較し、加齢による筋力低下における神経的要因を新たな手法

を用いて評価することを目的とした。多チャンネル表面筋電図法を用いて、発揮筋力の増加にともなう外側広筋の筋電図振幅値の分布パターンを評価したが、群間で統計学的に有意な差はみられなかった。この結果は、我々の仮説を支持するものではないことから、多チャンネル表面筋電図法を用いた筋活動分布パターンの解析は、加齢にともなう筋力低下における神経的要因の変化を評価する手法として応用することは難しいと結論付けられた。また、本研究の結果は、加齢にともなう筋力低下が形態的要因や神経的要因ではない他の要因によっても規定されている可能性を示している。更に、本研究の結果から、我々が先行研究で見いだした高齢者と若齢者との間における表面筋電図の分布パターンの違い[25]は、加齢にともなう筋力低下に関連した神経的要因の変化のみに起因するものではなく、加齢に関連した形態的特徴などの多くの要因の変化に起因するものであると推測された。

謝　　辞

本研究に対して助成を賜りました公益財団法人明治安田厚生事業団に深く感謝申し上げます。また、測定に御協力いただいた京都大学大学院応用生理学研究室の皆様に心より御礼申し上げます。

参 考 文 献

1）Akima H, Kano Y, Enomoto Y, Ishizu M, Okada M, Oishi Y, Katsuta S, Kuno S（2001）: Muscle function in 164 men and women aged 20-84 yr. Med Sci Sports Exerc, **33**, 220-226.

2）Basmajian JV, De Luca CJ（1985）: Muscle alive. 5th ed., 2-100, Williams & Wilkins, Maryland.

3）Deschenes MR（2004）: Effects of aging on muscle fibre type and size. Sports Med, **34**, 809-824.

4）Farina D, Leclerc F, Arendt-Nielsen L, Buttelli O, Madeleine P（2008）: The change in spatial distribution of upper trapezius muscle activity is correlated to contraction duration. J Electromyogr Kinesiol, **18**, 16-25.

5）Farina D, Merletti R, Enoka RM（2004）: The extraction of neural strategies from the surface EMG. J Appl Physiol, **96**, 1486-1495.

6）Fuglevand AJ, Winter DA, Patla AE（1993）: Models of recruitment and rate coding organization in motor-unit pools. J Neurophysiol, **70**, 2470-2488.

7）Fukunaga T, Miyatani M, Tachi M, Kouzaki M, Kawakami Y, Kanehisa H（2001）: Muscle volume is a major determinant of joint torque in humans. Acta Physiol Scand, **172**, 249-255.

8）Holtermann A, Gronlund C, Karlsson JS, Roeleveld K（2008）: Differential activation of regions within the biceps brachii muscle during fatigue. Acta Physiologica, **192**, 559-567.

9）Holtermann A, Roeleveld K（2006）: EMG amplitude distribution changes over the upper trapezius muscle are similar in sustained and ramp contractions. Acta Physiologica, **186**, 159-168.

10）Holtermann A, Roeleveld K, Karlsson JS（2005）: Inhomogeneities in muscle activation reveal motor unit recruitment. J Electromyogr Kinesiol, **15**, 131-137.

11）Holtermann A, Roeleveld K, Mork PJ, Grönlund C, Karlsson JS, Andersen LL, Olsen HB, Zebis MK, Sjögaard G, Sögaard K（2009）: Selective activation of neuromuscular compartments within the human trapezius muscle. J Electromyogr Kinesiol, **19**, 896-902.

12）Kamen G（2005）: Aging, resistance training, and motor unit discharge behavior. Can J Appl Physiol, **30**, 341-351.

13）Lang T, Streeper T, Cawthon P, Baldwin K, Taaffe DR, Harris TB（2010）: Sarcopenia: etiology, clinical consequences, intervention, and assessment. Osteoporos Int, **21**, 543-559.

14）Lexell J, Downham D, Sjostrom M（1986）: Distribution of different fibre types in human skeletal muscles. Fibre type arrangement in m. vastus lateralis from three groups of healthy men between 15 and 83 years. J Neurol Sci, **72**, 211-222.

15）Lexell J, Downham DY（1991）: The occurrence of fibre-type grouping in healthy human muscle: a quantitative study of cross-sections of whole vastus lateralis from men between 15 and 83 years. Acta Neuropathol, **81**, 377-381.

16）Manini TM, Visser M, Won-Park S, Patel KV, Strotmeyer ES, Chen H, Goodpaster B, De Rekeneire N, Newman AB, Simonsick EM, Kritchevsky SB, Ryder K, Schwartz AV, Harris TB（2007）: Knee extension strength cutpoints for maintaining mobility. J Am Geriatr Soc, **55**, 451-457.

17）Merletti R, Holobar A, Farina D（2008）: Analysis of motor units with high-density surface electromyography. J Electromyogr Kinesiol, **18**, 879-890.

18）Moritani T, deVries HA（1979）: Neural factors versus hypertrophy in the time course of muscle strength gain. Am J Phys Med, **58**, 115-130.

19）Power GA, Dalton BH, Behm DG, Vandervoort AA, Doherty TJ, Rice CL（2010）: Motor unit number estimates in masters runners: use it or lose it? Med Sci Sports Exerc, **42**, 1644-1650.

20）Roos MR, Rice CL, Vandervoort AA（1997）: Age-related changes in motor unit function. Muscle Nerve, **20**, 679-

690.

21）Schneider SM, Amonette WE, Blazine K, Bentley J, Lee SM, Loehr JA, Moore AD Jr, Rapley M, Mulder ER, Smith SM（2003）: Training with the International Space Station interim resistive exercise device. Med Sci Sports Exerc, **35**, 1935-1945.

22）Sjostrom M, Downham DY, Lexell J（1986）: Distribution of different fiber types in human skeletal muscles: why is there a difference within a fascicle? Muscle Nerve, **9**, 30-36.

23）Thompson LV（2009）: Age-related muscle dysfunction. Exp Gerontol, **44**, 106-111.

24）Watanabe K, Akima H（2011）: Effect of knee joint angle on neuromuscular activation of the vastus intermedius muscle during isometric contraction. Scand J Med Sci Sports, **21**, e412-e420.

25）Watanabe K, Kouzaki M, Fujibayashi M, Merletti R, Moritani T（2012）: Spatial EMG potential distribution pattern of vastus lateralis muscle during isometric knee extension in young and elderly men. J Electromyogr Kinesiol, **22**, 74-79.

26）Watanabe K, Miyamoto T, Tanaka Y, Fukuda K, Moritani T（2012）: Type 2 diabetes mellitus patients manifest characteristic spatial EMG potential distribution pattern during sustained isometric contraction. Diabetes Res Clin Pract, **97**, 468-473.

THE TWENTY-EIGHTH (2011) RESEARCH-AID REPORT

MEIJI YASUDA LIFE FOUNDATION OF HEALTH AND WELFARE